

Aus dem Robert Koch-Institut Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
Direktor: Professor Dr. med. Hansjürgen Raettig

Die lokale Immunisierung mit Inaktivierten
und Virulenten Shigellen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rainer Mamsch
aus Berlin

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Robert Koch-Institut Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
Direktor: Professor Dr. med. Hansjürgen Raettig

Die lokale Immunisierung mit Inaktivierten
und Virulenten Shigellen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rainer Mamsch
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Neumann
Referent: Professor Dr. med. Hansjürgen Raettig
Korreferent: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 9. Juni 1969

DISPOSITION:

Seite

A: <u>EINLEITUNG</u>	1
----------------------	---

B: <u>GESCHICHTLICHER TEIL</u>	3
--------------------------------	---

<u>Entwicklung der oralen Ruhr-Schutzimpfung</u>	3
--	---

C: <u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	42
--------------------------------	----

I. <u>Material + Methoden</u>	42
-------------------------------	----

a) <u>Versuchstiere</u>	42
-------------------------	----

b) <u>Impfstoffe</u>	42
----------------------	----

c) <u>Immunisierung</u>	43
-------------------------	----

d) <u>Infektion</u>	43
---------------------	----

II. <u>Ergebnisse</u>	44
-----------------------	----

a) <u>1. Versuchsanordnung mit einer Impfserie</u>	44
--	----

b) <u>2. Versuchsanordnung mit zwei Impfserien sowie spezifischen und unspezifischen Impfstoffen</u>	55
--	----

III. <u>Diskussion</u>	69
------------------------	----

D: <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	78
---------------------------	----

E: <u>LITERATUR</u>	80
---------------------	----

A: EINLEITUNG

Die Ruhr oder Dysenterie ist eine Infektionskrankheit, die schon im Altertum beschrieben wurde, wobei zum Beispiel Hippokrates noch zwischen Durchfall und Ruhr unterschied. Nach Galen wurden dann alle Erkrankungen des Magen- und Darmtraktes, die mit Durchfall einhergingen, als Dysenterie bezeichnet (101). Im Laufe der Zeit lernte man zwischen den verschiedenen Durchfallserkrankungen zu unterscheiden, so Typhus - Cholera - den akuten und chronischen Magen- und Darmkatarrh und schließlich die Ruhr, worunter man nur eine Alteration der Dickdarmschleimhaut in Form von diphtherischen und geschwürigen Veränderungen versteht, hervorgerufen durch die verschiedenen Dysenteriebakterien. (Die Erreger der bakteriellen Ruhr wurden unter der Bezeichnung *Shigella* in einer Gattung zusammengefaßt). Die bakterielle Ruhr ist also eine Lokalinfection des Dickdarms und des unteren Dünndarms. Sie hat keine genormten Inkubationszeiten und tritt um so früher und heftiger auf, je höher die Infektionsdosis ist. Da sie keine zyklische Erkrankung wie zum Beispiel der Typhus abdominalis ist, finden wir auch kein Generalisationsstadium, in dem Bakterien im Blut auftreten. Es entwickelt sich hierbei nur eine lokale Immunität, die einige Monate anhält.

Wie bei allen Infektionskrankheiten konnte man erst zu einer gezielten Behandlung der Ruhr übergehen, seitdem man die Erreger entdeckte. Neben den sehr wichtigen hygienischen Sanierungen, die notwendig waren und es heute noch sind, wurden nun spezifische Maßnahmen ergriffen, um dieser Krankheit Einhalt zu gebieten.

Besonders eine große, sich über mehrere Jahre erstreckende Epidemie in Deutschland und auch in Frankreich, im Gefolge des deutsch - französischen Krieges 1870/71, veranlaßte die Forscher, sich mit der Therapie und der Praevention der

Dysenterie zu beschäftigen.

Trotz aller praeventiven und therapeutischen Maßnahmen stellt der Mensch das wichtigste Glied der Infektketten dieser Krankheit dar, weil er stets der Ausgangspunkt neuer Ruhrfälle ist. Er dient als Quelle für Kontaktinfektionen oder indirekte Ansteckungen über Lebensmittel und andere Dinge.

Eigenartig ist der Wandel in der Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Dysenterieerreger, was sehr wichtig für immunprophylaktische Betrachtungen ist.

Während die sehr gefährliche Form der Shiga-Kruse-Dysenterie in Deutschland völlig verschwunden ist, ist auch eine deutliche Abnahme der Erkrankung an Shiga-Kruse Bakterien in der übrigen Welt zu verzeichnen, wofür man noch keine Erklärung fand. Dieser Typ *Shigellae dysenteriae* wird gar nicht mehr in Mitteleuropa und Nordamerika angetroffen; in Südeuropa tritt er noch gelegentlich auf.

Für die Immunologie ist es nun wichtig zu wissen, daß die weniger toxischen Bakterienstämme der Dysenterie, also die Sonne E - Ruhr und die verschiedenen Erreger der Flexner-Dysenterie an Häufigkeit zunehmen. Hierbei verläuft die durch Sonne E - Bakterien verursachte Erkrankung am leichtesten; sie tritt besonders im frühen Kindesalter auf und wird am häufigsten gefunden.

Obwohl eine allgemeine Immunprophylaxe in unseren Breiten aus der oben beschriebenen epidemiologischen Situation, wegen unserer hygienischen und sanitären Maßnahmen und der hohen Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Sulfonamiden und Antibiotica nicht notwendig ist, gibt es doch gute Gründe, die Entwicklung gerade der per os Immunisierung voranzutreiben. Eine der entscheidendsten Punkte in dieser Beziehung ist die zunehmende Resistenz der Keime gegenüber den chemotherapeutischen Mitteln.

Orale Immunisierung gegen bakterielle Ruhr mit hitzeinaktivierten Bakterien ist lange bekannt und erfolgreich in verschiedenen Feldversuchen ausprobiert worden. Tierversuche an Mäusen lassen auf eine allgemeine und belastbare Immunität nach einer oralen Immunisierung mit hitzeinaktivierten Keimen gegen eine i. p. Infektion mit virulenten Dysenterie-Bakterien schließen. Darüberhinaus konnte eine Langzeit-Heilung einer großen Zahl chronisch infizierter Patienten an Dysenterie erfolgreich durch diese Immunisierungsmethode abgeschlossen werden. Orale Impfung bei Menschen gegen Dysenterie in endemischen Gebieten wird als höchst wirksame Methode einer Prophylaxe empfohlen.

Bevor ich nun über meine experimentellen Untersuchungen berichte, möchte ich einen geschichtlichen Überblick der Entwicklung oraler Schutzimpfung gegen Dysenterie geben.

B: GESCHICHTLICHER TEIL

Entwicklung der oralen Ruhr-Schutzimpfung

1905 GABRITSCHESKY (54-55)

Erstmalig in der Geschichte der oralen Ruhrschutzimpfung versuchte GABRITSCHESKY 1905 anhand von wissenschaftlich fundierten Versuchen den Beweis für eine wirkungsvolle Immunisierung durch den Verdauungstrakt zu erbringen.

Er führte bakterielle Toxine bei 60⁰ C abgetöteter Cholera-Typhus und Dysenteriebakterienkulturen in den Mast- und Dickdarm von Kaninchen und Hunden ein und konnte nachweisen, daß die Tiere auf diese Weise eine ansehnliche Menge von Agarkulturen vertrugen, wobei im Blute Agglutinine, wenn auch nur in geringen Mengen, auftraten. GABRITSCHESKY meinte aus seinen Versuchen schließen zu können, daß die Resorption pathogener Bakterien und ihrer Toxine sich im Dickdarm in unbedeutendem Maßstab vollzieht. Sie wäre von der Kultur und

Tierart abhängig.

1905 ZEITLIN (54)

ZEITLIN nahm im Selbstversuch per os eine bei 60° C abgetötete Emulsion einer eintägigen Agardysenteriekultur (ein Tropfen = 0,2 mg pro 1 ccm Wasser) in sechs Dosen von 1 ccm bis 50 ccm in einem Zeitraum von einem Monat ein. Derartige innerliche Dosen waren von keinerlei subjektiven oder objektiven Symptomen begleitet. Der Agglutinationstiter veränderte sich im Zeitraum des Versuches und danach nicht, ebenso wenig die bakteriziden Eigenschaften - nach Evans untersucht.

1906 LÜDKE (102)

LÜDKE führte 1906 neben s.c. und i.v. Injektionen sowie i.p. Einverleibung von Bakterien auch zwei Versuche an Kaninchen aus, die mit lebenden Bouillonkulturen (Stamm Shiga) getränkten Salatblättern fünf Tage lang gefüttert wurden.

Im Gegensatz zum Agglutinationsvermögen bei i.v. Dosen, wo Titer von 1 : 1000 bis 1 : 2000 erreicht wurden, veränderte sich der Titer bei oraler Gabe nicht signifikant.

1907 HIDA, O., TOYODA, H. (69)

Auch die Japaner erprobten schon sehr früh die orale Immunisierung.

HIDA benutzte Cholera-, Typhus- und Dysenteriebakterien, welche in Pepsin und Trypsinlösungen verdaut und mit dem Chamberlain-Filter filtriert wurden. Das bakterienfreie, klare Filtrat erwies sich bei s.c. und i.p. Injektion für die Versuchstiere (Meerschweinchen und Kaninchen) in hohem Maße immunisierend. Die orale Immunisierung mit einer durch Erwärmen auf 60° C abgetöteten Kultur der genannten Bakterien beim Meerschweinchen fiel gänzlich negativ aus.

In einem anderen Versuch wurden die verdauten Bakterien in

Kapseln Kaninchen und Meerschweinchen oral gegeben. Nach acht bis vierzehn Tagen zeigte das Serum der behandelten Tiere eine deutliche agglutinierende und bakteriolytische Wirkung.

1908 SHIGA, K. (145)

SHIGA beschäftigte sich ebenfalls schon drei Jahre vor der Veröffentlichung mit der aktiven oralen Immunisierung. Es gelang ihm schließlich, Kaninchen durch Fütterung mit abgetöteten Dysenteriebakterienkulturen derart zu immunisieren, daß die behandelten Tiere nach i. v. Injektion einer kleinen Menge Dysenterietoxin (0,1 ccm) keine Darmerscheinungen zeigten, aber meist nach drei bis sieben Tagen unter spinalen Erscheinungen starben, während die Kontrolltiere unter Erscheinungen von Diarrhoe und Lähmung nach ein bis zwei Tagen zugrunde gingen.

1908 CHVOSTEK, F. (33)

Der Autor versuchte, Kaninchen gegen Shiga-Kruse Dysenterie durch Verfütterung von Agarkultur-Aufschwemmungen zu immunisieren. Er benutzte darin eine mit 50 ccm NaCl-Lösung aufgeschwemmte zweitägige Kultur einer Agarflasche, wobei 20 ccm pro Fütterung verwendet wurden. Eine Immunisierung gelang sowohl mit abgetöteten als auch mit virulenten Bakterien; aber die Resultate waren nicht so eindeutig, wie mit der s. c. und i. v. Vorbehandlung. CHVOSTEK beobachtete in manchen Fällen trotz wiederholter Fütterung überhaupt keinen Immunisierungseffekt. Er führte es auf die unterschiedlich im Darm zur Wirkung kommenden Antigendosen zurück. Antitoxische Eigenschaften des Blutserums waren nur bei einem Teil der vorbehandelten Tiere festzustellen und auch hier nicht in erheblicher Menge. Auffallen war, daß einige Tiere, die Antitoxine in ihrem Blut aufwiesen, nach der i. v. Injektion verhältnismäßig geringer Dosen von Dysenteriebakterien zugrunde gingen, während andere, die keine nennenswerten Antitoxinmengen aufwiesen, größere Gift-

dosen vertrugen. Agglutinine wies das Blutserum der per os immunisierten Tiere in keinem Falle auf.

1909 DOPTER, CH. (40)

DOPTER versuchte die orale Immunisierung gegen die Ruhr an Mäusen und Kaninchen. Die Immunisierung der Mäuse gelang ihm, wenn er drei Tage lang die Tiere jedesmal mit je 5 mg abgetöteter Ruhrbakterien fütterte. Doch die Immunität war von kurzer Dauer und trat nicht ein, wenn man die Mäuse mit der ganzen Dosis nur ein einziges Mal behandelte. Die Immunisierung trat nach dem 10. bis 12. Tag der Dosierung ein und dauerte nicht über 30 Tage.

Nach DOPTERS Meinung waren die Ergebnisse dieser Versuche nicht überzeugend, da man zur Immunisierung eines Menschen gegen die Ruhr 45 g Bakterienleiber in drei Tagen hätte verabreichen müssen.

1918 - 1936 BESREDKA, A. (11-27)

Nach vielen Versuchen über die lokale Immunität kam BESREDKA zu dem Schluß, daß eine Immunisierung nicht allgemeiner Natur, sondern an bestimmte Gewebe gebunden wäre. Zum Beispiel bei der Ruhr und bei den typhösen Erkrankungen war der Darm Träger der Immunität. So ließen sich Kaninchen per os gegen Shiga-Kruse-Ruhr immunisieren. Auch beim Menschen hatte diese Immunisierung gute Ergebnisse gezeitigt. Die orale Einverleibung bewährte sich therapeutisch namentlich im Initialstadium. Durch orale Immunisierung ließ sich ein beständiger lokaler Schutz des Darmkanals erzielen, der der durch s.c. Injektion hervorgerufenen Immunität überlegen war.

BESREDKA zeigte außerdem, daß die Ruhrbakterien eine spezifische Affinität zum Darm, sowohl bei i.v. als auch bei s.c. Injektionstechnik hatten, da im Blut keine Bakterien gefunden werden konnten, wohl aber im Darm.

1921 - 1923 KANAİ, S. (78-80)

KANAİ gelang es, bei Kaninchen durch Vorfütterung mit Sh. dysenteriae (Shiga) einen gewissen schwachen Grad von Immunität zu erzielen. Die auf diese Weise herbeigeführte Immunität war viel geringer als die durch s.c. Injektion mit karbolisiertem Impfstoff erzielte. Die orale Einführung von größeren Mengen abgetöteter Dysenteriebakterien hatte auf das Allgemeinbefinden der Kaninchen, nach dem Körpergewicht zu urteilen, keinen ungünstigen Einfluß.

Die Angaben von BESREDKA, daß per os verfütterte Shiga-Kruse-Bakterien an Kaninchen lediglich Darmläsionen hervorrufen, wurde nicht bestätigt; auch wäre die Immunität nach Antigenverfütterung eine allgemeine; ob danach auch eine lokale bestünde, blieb offen.

Versuche, durch abgetötete Bakterien (s.c. oder per os gegeben) gegen später i.v. applizierte lösliche Toxingaben zu immunisieren, schlugen fehl.

Vier andere Versuchsreihen ließen folgende Schlüsse zu:

1. es war möglich, einen geringen Immunitätsgrad durch orale Verabreichung von Sh. dysenteriae bei Kaninchen zu erreichen.
2. Der auf oralem Weg erreichte Schutz lag weit unter dem der durch s.c. Verabreichung mit karbolisiertem Impfstoff erzielte.
3. Es gab in seinen Versuchen gewisse Anzeichen dafür, daß eine lokale Immunität des Intestinaltraktes vorhanden war; dieser Punkt blieb aber unbewiesen.
4. Die orale Verabreichung der Shiga-Antigene verursachte weniger allgemeine Erscheinungen als die s.c. Inokulation.
5. Der AK-Titer im Serum der Kaninchen, die oral immunisiert wurden, stieg deutlich nach wiederholten Verfütterungen an.

1922 DUMAS, I., COMBIESCO, D. (41-42)

Dysenterietoxin wurde aus achttägigen Bouillonkulturen der Shiga-Kruse-Bakterien gewonnen und in Mengen von 10 ccm Kaninchen

an vier aufeinanderfolgenden Tagen durch Einträufeln mit einer Pipette gegeben. Die Hälfte der Tiere kam nach vier Tagen an Abmagerung, Lähmungen der Extremitäten und Darmerscheinungen ad exitum.

1923 CALMETTE, A. (30)

CALMETTE stellte ein ausführliches kritisches Sammelreferat über die Erfolge der aktiven oralen Immunisierung - unter anderem auch bei Dysenterie - auf und kam zu dem Schluß, daß die Ergebnisse noch zu unsicher wären, obwohl verschiedene Einzelergebnisse vielversprechende Resultate ergaben.

1923 GANZ, PETAR O. (56)

Der Verfasser hatte an 30 Soldaten die Methode der oralen Immunisierung nach BESREDKA geprüft und fand in keinem Fall irgendwelche lokale Reaktionen.

1923 NICOLLE, CH., CONSEIL, E. (113)

Im Gegensatz zu den für Bakteriendysenterie sehr empfindlichen Europäern zeigten die tunesischen Eingeborenen eine große natürliche Immunität. Auch hier gelang die prophylaktische Immunisierung leicht auf oralem Wege.

1923 COMBIESCO, D., CALALB, G., MAGHERU, A. (34)

Bei Impfungen von Kaninchen gegen Dysenterie auf dem Verdauungswege zeigten sich sehr unterschiedliche Ergebnisse, so daß die Versuche nicht als verbindlich angesehen werden konnten.

1927 COMBIESCO, D., BRAUNER (35)

Enteral mit abgetöteten Shigabakterien immunisierte Kaninchen wurden in Abständen (24 Std. nach dem 1. bis 12. Tage nach der 3. Impfung) durch Entbluten getötet und aus den inneren Organen (Milz, Leber und Verdauungstrakt) wässrige Extrakte hergestellt. Der Agglutiningehalt dieser Extrakte wurde mit dem des Blutes verglichen. Während im Blut keine Agglutinine nachzuweisen waren, wiesen die Extrakte Titer von 1 : 20 bis 1 : 80 auf.

Die Höhe der Titer war von der Dauer der Immunisierung und vom Gehalt des betreffenden Organs an lymphoidem Gewebe abhängig. Daraus schlossen COMBIESCO und BRAUNER auf eine lokal bedingte Antikörperbildung.

1924 ANGLADE (6)

Der Autor bringt einen überzeugenden Beweis für den Erfolg der oralen Immunisierung gegen Dysenterie nach der Methode von BESREDKA während einer Dysenterie-Epidemie in einer Versailler Garnison. Bei den geimpften Personen erkrankten 7,6 % und bei den Nichtgeimpften 40,1 %.

1924 ANTONOVSKY, A. (7)

Auch in Rußland wurde nach der "Besredkaschen Arbeitsweise" geimpft. ANTONOVSKY berichtete über gute Erfolge mit einer oralen Antidysenterieimpfung während einer Ruhrepidemie in Petersburg 1923. Die Erkrankungen betrugen bei den 1000 geimpften Personen 0,3 %, bei den 1768 nicht geimpften Personen 3,11 %.

1924 GAUTHIER, A. (57)

GAUTHIER wurde 1923 vom Völkerbund beauftragt, u. a. auch die Dysenterie in Griechenland zu bekämpfen. Da die s. c. Injektion mit polyvalenten Impfstoffen stets zu Abszessen und Phlegmonen führte, wurde sie deshalb durch orale Verabreichung abgetöteter Kulturen ersetzt (polyvalent, 3 Milliarden Keime pro 1 ccm je nach Alter 1/4 bis 1 ccm täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Wasser, früh nüchtern oder eine Stunde vor den Mahlzeiten gegeben). Von 29.880 oral geimpften Personen traten vorübergehend nur bei einigen Übelkeit und Schwindel auf, bei größeren Mengen Impfstoff wurde auch manchmal Durchfall beobachtet. Trotz reicher Infektionsgelegenheiten wurde im Gegensatz zur großen Zahl bei nicht behandelten Personen keine Erkrankung beobachtet.

1924 - 1927 VERDEAU, A., (96-97), LESBRE, P. (96-100)

LESBRE beschäftigte sich eingehend mit der Frage der oralen Immunisierung bei Kaninchen und Mäusen; er stellte interessante Versuche mit Bakteriophagen-Lysat und Bakteriophagenlysat-Formol (6 : 1000) - Anatoxin gegen Shiga und Flexner-Infektionen - an. Während d' Hérelle gegenüber schwach virulenten Shiga-Bakterien (Testdosis nach 5 Tagen tödlich) mit Bakteriophagen-Lysat oral gegeben Schutz erzielen konnte, gelang dies in den Versuchen des Verfassers nicht gegenüber hochvirulenten Shiga-Bakterien (Testdosis innerhalb von 24 Stunden tödlich). Gegenüber Flexner-Bakterien gelang die orale Immunisierung mit Bakteriophagen-Lysat, nicht aber mit formolisiertem Lysat.

Wird ein Dysenterietoxin (Filtrat einer drei Wochen alten Bouillonkultur virulenter Shiga-Bakterien) mit 0,3 % Formol versetzt und 20 Tage bei 40° C gehalten, so bewirkt das daraus resultierende Anatoxin bei Kaninchen (dreimalige orale Verabreichung von je 8 ccm) starke Abmagerung und Paralyse, bei anderen Kaninchen führte es zum Tode.

Für die Maus erwies sich dieses Anatoxin, in der Dosis von 0,5 ccm i.p. verabreicht, als tödlich.

Wenn dagegen das Toxin mit 6 % Formol versetzt und 30 Tage bei 40° C aufbewahrt wurde, so war das entstandene Anatoxin sowohl bei s.c. Injektion als auch bei oraler Gabe für Kaninchen unschädlich und schützte gegen tödliche Infektionen. Für die Maus war dieses Anatoxin in Dosen von 0,5 ccm unschädlich, jedoch in höheren Dosen noch toxisch. Es gelang LESBRE, Kaninchen mittels Formol-Anatoxin sowohl bei s.c. Applikation als auch nach oraler Verabreichung mit Sicherheit gegen nachfolgende i.v. tödliche Shigainfektion zu schützen. Es genügten zum Schutz 3 orale Gaben von 10 ccm mit fünftägigem Intervall (Formolanatoxin 6 : 1000 einer durch Kolloidumsackpassagen virulent erhaltener Kultur) gegenüber 14 Tage später verabfolgten Testdosis. Ebenso genügten zwei Fütterungen von 7 ccm

mit siebentägigem Intervall, nicht aber eine einmalige Fütterung mit 7 oder selbst 16 ccm.

Aus den Versuchen geht hervor, daß sehr große Dosen bei oraler Darcichung nicht immunisierend wirken, sondern daß sie vielmehr bei der Shiga-Infektion der Maus eher überempfindlich machen. Kleinste Dosen schienen wirkungslos zu sein. Bei mittleren Dosen von $1/2$ steigend auf 5 Ösen trat ein geringer Immunisierungsgrad in der Verlängerung der Lebensdauer und dem Überleben einzelner Tiere auf. Wurden diese Dosen fraktioniert dargereicht, so ließ sich bei etwa der Hälfte der Tiere ein absoluter Schutz erzielen, so daß auch bei sicher mehrfach (2 bis 4 fach) tödlicher Infektionsdosis etwa die Hälfte der Tiere am Leben blieb.

1924 PASCAL, C. (115)

Der Verfasser empfahl die Anwendung des von BESREDKA angegebenen oral zu verabreichenden Impfstoffes, den er anlässlich einer Ruhrepidemie (Shiga-Flexner-Stämme) in einer Irrenanstalt erfolgreich anwandte.

1924 PETERSON, W.S., ALISSOFF, P.A., WEDENJAPIN, S.A. (116)

Experimentelle Untersuchungen an Kaninchen ergaben, daß eine Mischung von gleichen Teilen Shiga-Flexner-Hiß-*Proteus vulgaris*-Colibakterien bei Sondenfütterung viel toxischer wirkte als eine entsprechende Menge Shigabakterien. Nach 3 x oraler Immunisierung mit einem Impfstoff obiger Mischung (Gesamtmenge 120 Milliarden bei 58° C abgetöteter Bakterien) erwiesen sich die geimpften Kaninchen refraktär gegen eine enterale Infektion mit doppelter letaler Dosis sowohl der einzelnen Stämme der Pentavaccine als auch gegen die doppelte letale Dosis der unabgetöteten Mischung.

Aus den Versuchen schien ferner hervorzugehen, daß man durch Hinzufügen von *Proteus* und Colibakterien zum Dysenterieimpfstoff mit kleineren Dosen eine Festigung gegen nachfolgende Verfütterung von Shigabakterien erreichte als bei oraler Gabe von reinem Dysenterieimpfstoff.

1925-26-29-30 ALIVISATOS (3-5)

Durch einen Ruhrschutzstoff, welcher oral eingeführt wurde, konnten in einem hohen Prozentsatz (von 117 behandelten Fällen zeigten 111 in kürzester Zeit eine Besserung, welche nach 4 bis 5 Tagen in Genesung übergang) bakteriologische konstatierte Ruhrerkrankungen oder Erkrankungen, die unter dem Dysenteriesyndrom verliefen, sehr günstig beeinflusst werden. Der Heilungsprozeß zeigte einen Parallelismus zu der spezifischen Serumtherapie, doch trat der Erfolg bei der oralen Schutzimpfung etwas prompter ein. Die Applikation geschah in Tropfenform, und zwar am 1. Tag 20 bis 30 Tropfen, am 2. Tag 50 Tropfen und am 3. Tag 60 bis 70 Tropfen (10 ccm der Emulsion enthielten 100 mg Bakteriensubstanz). Aus seinen Versuchen ergaben sich folgende Schlußfolgerungen für die orale Immunisierung von Kaninchen gegen die Ruhr:

1. Die orale Immunisierung der Kaninchen gegen Shigabakterien ist wohl möglich, nur ist es notwendig, um eine feste Immunität, die einer starken Infektion standhält, zu erzielen, die Schutzdosis hoch zu wählen; diese liegt indes nahe der Dosis, welche schädlich wirkt.
2. Da die Wirkung der Shiga-Bakterien bekanntlich auf dem von ihnen sezernierten Toxin beruht, aber auch auf der Toxizität der Bakterienleiber, die eine ausgesprochene Affinität zur Darmwand besitzen, ist es verständlich, daß abgetötete Bakterienleiber oral gegeben, immunisieren, aber auch in höherer Dosis durch Intoxikation töten können.
3. Diese oral erzeugte Immunisierung ist keine antitoxische Immunisierung, vielmehr werden die empfindlichen Zellen des Darmtraktes durch die entsprechenden Dosen des Schutzimpfstoffes gegen das Gift zeitweise unempfindlich, so daß sie einer massiven Infektion widerstehen können.

4. Die oral erzeugte Immunität ist von kurzer Dauer. In den Versuchen dauerte sie nicht über 35 bis 40 Tage für das lebende Bakterium und das Toxin.
5. Es scheint, daß das Dysenterie-Toxin außer zu dem Darmtrakt des Kaninchens auch zu anderen lebenswichtigen Organen eine gewisse Affinität besitzt.

Der Verfasser sprach sich für eine orale Immunisierung beim Menschen aus, welche zumindest für die kurze Dauer einer Ruhrepidemie möglich wäre. Durch eine gegen die Ruhr ausgeführte orale Immunisierung, welche reaktionslos verläuft, leicht durchführbar ist und vom Publikum gern angenommen wird, könnte eine ziemlich feste, sicherlich für eine Ruhrsaison dauernde Immunität erzielt werden, wenn der Impfstoff in entsprechend hohen Dosen gegeben wird und dem Erreger der vorliegenden Epidemie homolog ist.

1925 COSTA, S., BOYER, L., VAN DEINSE, F. (38)

Die Besatzung eines holländischen Kriegsschiffes wurde mit einem Impfstoff geimpft, der aus einer 24 Stunden alten Peptonbouillon hergestellt und auf 60° C erhitzt wurde. Jeder Mann bekam an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm dieser Lösung drei Stunden nach dem 1. Frühstück. COSTA erzielte einen guten Erfolg; es trat keine Neuerkrankung auf. Ob der Erfolg auf die Impfung zurückzuführen sei oder auf die Tatsache, daß keine Fliegen mehr zur Übertragung vorhanden waren, vermochte der Autor nicht zu sagen.

1925 ENLOWS, E. M. A. (44)

ENLOWS stellte vergleichende Serienversuche an Kaninchen mit Shigabakterien an. Die Versuche ergaben als wirksamste Immunisierungsmethode die subkutane als zweitwirksamste die orale, die aber ihrerseits sich als wesentlich ungefählicher als erstere erwies. Als Wertmaßstab galt die Überlebensrate nach einer bei nicht immunisierten Kaninchen tödlichen Infektionsdosis.

1925 GLUCHOV, K. (61-62)

Zur Therapie der Dysenterie eigneten sich polyvalente Impfstoffe in Tablettenform oder alkoholischer Lösung zu täglich 200 - 300 Milliarden Keimen oral gegeben, wenn die Behandlung auch noch nach Abklingen der Krankheitserscheinungen einige Zeit fortgesetzt wurde.

Ein im Verhältnis von 4 : 1000 mit Formalin versetzter Bouillon-Dysenterieimpfstoff wurde Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen oral gegeben und selbst in größeren Dosen anstandslos vertragen.

Bei viermaliger Verabfolgung in Dosen von 211 bis 817 Milliarden Keimen gelang es, bei Kaninchen eine Immunität gegen eine nachfolgende Infektion zu setzen, deren Maximum auf den 19. bis 13. Tag fiel. Zum 116. Tag war die Resistenz bereits merklich gesunken. Die spezifische Resistenzsteigerung trat nicht nur gegenüber den Bakterien auf, sondern auch gegenüber dem Dysenterietoxin.

1925 KLÜCHIN, S., WIGODTSCHIKOFF, G. (85-86)

Zur Sensibilisierung der Darmschleimhaut von Kaninchen für die Immunisierung gegen Cholera und Typhus könnten mit Vorteil statt Galle abgetötete Shiga-Kruse Kulturen benutzt werden. Sie zerstörten nicht die Darmschleimhaut, führten nicht zu Cholisepsis und begünstigten, da sie keine Durchfälle hervorriefen, die Resorption des Impfstoffes. Die Wiederholung der "Enterovaccination" verstärkte die Immunität. Der Agglutinititer der geimpften Tiere war abhängig von der Dauer der Impfung und der Antigendosis. Ein strenger Parallelismus zwischen ihm und der Stärke der Immunität war nicht nachweisbar. Der Darmkanal der oral geimpften Kaninchen reagierte bei Prüfung mit blander Kultur schwächer als der Darmkanal von der Oberfläche aus immunisierter Tiere. Hieraus konnte man schließen, daß bei der oralen Immunisierung der Darm aktiven Anteil an der Immunität hatte.

Gegen Shiga-Dysenterie gab die "Enterovaccine" nach BESREDKA auch ohne vorausgegangene Sensibilisierung völlig sicheren Schutz und konnte daher auch für die Anwendung beim Menschen empfohlen werden.

1926 MAITRA, BASU (103)

MAITRA impfte in indischen Gefängnissen mit zwei verschiedenen Impfstoffen. Einmal mit einer "Shiga-Billivaccine", hergestellt nach BESREDKA und einer Emulsion von verschiedenen abgetöteten Shiga-Flexnerstämmen.

1000 Milliarden Bakterien wurden Erwachsenen an drei aufeinanderfolgenden Tagen in den leeren Magen gegeben. Zwei Stunden nach der Einnahme des Impfstoffes mußte gefastet werden.

2,88 % erkrankten bei den mit "Billiovaccin" Geimpften, 5,2 % bei den Ungeimpften. Bei den mit der Bakterienemulsion behandelten Personen erkrankten 2,16 % im Gegensatz zu 4,46 % bei den nicht behandelten. Insgesamt wurden 1136 Personen geimpft.

1926 MARREY, P., VAZ, E. (104)

Die Autoren stellten unter anderem fest, daß zwischen der Toxizität eines Stammes und zwischen seinem Immunisierungsvermögen kein Zusammenhang besteht. Es wird die Wichtigkeit dieser Tatsache für die Herstellung der Impfstoffe zur oralen Immunisierung von Menschen betont.

1926 OTTEN, L., KIRSCHNER, L. (114)

Kaninchen konnten durch orale Eingabe von getöteten Bakterien gegen *Sh. dysenteriae* immunisiert werden. Die so erhaltene Immunisierung war stärker als die durch s.c. Impfung hervorgerufene, und zwar sowohl gegen enterale als auch gegen parenterale Infektion.

Während des Immunisierungsprozesses wurde ein gesteigerter Agglutinititer und das Vorhandensein von Antitoxinen im Blut beobachtet. Daraus ließ sich schließen, daß es sich nicht um eine reine Lokalimmunität der Darmschleimhaut, sondern um eine allgemeine Immunität handelte.

1927 - 1928 BLANC, G., CAMINOPETROS, J. (28-29)

Die Verfasser hatten an sich selbst und an ihren Volontären Impfversuche gegen die Ruhr vorgenommen. Sie verwandten aus Shiga Flexnerstämmen hergestellte Impfstoffe bei oraler und s.c. Verabreichung, wobei sie abgetötete und lebende Erreger gebrauchten.

Bei der oralen Verabreichung mit abgetöteten Bakterien ergaben sich in 68,62 % der Fälle Erkrankungen und bei der s.c. sogar 82,25 %. Wirksam erwiesen sich nur Injektion s.c. Art mit lebenden Bakterien, die zum 100 %igen Erfolg führten.

Reaktionen traten bei den Impfungen nicht auf.

1928 bestätigten die Autoren die Ergebnisse von 1927 in neuen Versuchen.

1927 FULTON, M.N., BERRY, G.P. (53)

Die Verfasser konnten nachweisen, daß durch orale Eingabe von abgetöteten Ruhrbakterien (Flexner) im Serum von Kaninchen agglutinierende Eigenschaften hervorgerufen werden konnten.

1927 KOLLE, W. (89)

KOLLE befürwortete die orale Immunisierung bei der Dysenterie, wenn sie mit einer s.c. Zufuhr von Antigenen kombiniert wird.

1927 KLUKHINE, E. (87)

Kaninchen wurden nach der Methode von BESREDKA oral unter anderem gegen Dysenterie immunisiert. Mit herausgeschnittenen Stückchen Darmwand wurden Emulsionen bereitet und diese mit Aufschwemmungen von Bakterien (gegen welche die Tiere immunisiert waren) zusammengebracht. Nach Zentrifugieren wurden Kulturen angelegt und diese am folgenden Tage ausgezählt. Die Darmwand zeigte nach jeder Aufnahme der Impfstoffe ein Ansteigen der entwicklungshemmenden Wirkung, nach der 3. Aufnahme aber wieder ein Absinken. Die Hemmung zeigte sich

noch nach 2 bis 3 Monaten, während ein unspezifisch gleichartiger Effekt, welcher nach Verfütterung von Fleischextrakten auftrat, in 3 bis 4 Tagen schwand.

1927-29-32 HOSHI, N. (70-72)

Nach oraler Einverleibung größerer Mengen abgetöteter Ruhrbakterien (Flexner u. Y) konnten bei Kaninchen "Bakteriophagen" von starker Wirksamkeit in der Schleimhaut des Magens nachgewiesen werden (zwischen dem 16. und 20. Tag nach der Einverleibung). In den Faeces war die Konzentration der Bakteriophagen viel geringer als im Darm.

HOSHI führte wiederum Versuche mit dem y-Typ der Ruhrbakterien an jungen Kaninchen aus. Wieder wurde ein höherer "Bakteriophagen" Prozentsatz in der Schleimhaut der einzelnen Darmteile nach oraler Gabe von großen Mengen toter Dysenteriebakterien gefunden. Doch der Prozentsatz schien bei jungen Tieren geringer zu sein. Zur gleichen Zeit trat auch in den Exkrementen, aber in viel geringerem Maße, ein lytisches Agens auf; im Blut wurde keine Wirkung festgestellt.

Der Verfasser hatte eine Kultur von Dysenteriebakterien (Shiga-Flexner-Typ), die zu Pulver verrieben war, an Kaninchen und Meerschweinchen verfüttert. Die Tiere wurden gegen die Krankheit zu einem ziemlich erheblichen Grade immunisiert. Im Blut waren Immunkörper nachweisbar. Wenn den Tieren Rindergalle zuerst gegeben wurde und dann pulverrisierte Bakterien, so war die Immunität etwas höher.

1927-28 MONTEL, L. R. (109-110)

Der Verfasser hatte bei der Behandlung der Bakterienruhr große Erfolge mit der oralen Eingabe von Antidysenterieserum und als Serumeinlauf, die vor dem Einschlafen nach einem Entleerungseinlauf gemacht wurden, erzielt. MONTEL gab dieser Art der Behandlung den Vorrang vor der bisher üblichen mit s. c. Injektionen.

1928 FRÄNKEL, E. (50-52)

Bei der oralen Immunisierung der Maus gegen Shiga-Ruhr waren sehr große Dosen von schlechter antigener Wirkung. Die Mäuse erwiesen sich bei der Infektion eher als überempfindlich. Sehr kleine Dosen fand der Verfasser wirkungslos und nur mittlere Dosen (1/2 bis 5 Ösen) bewirkten eine Verlängerung der Lebensdauer post infektionem. Wenn solche Dosen fraktioniert angewandt wurden, so schützte die vorgenommene Immunisierung ungefähr 50 % der Tiere gegen mehrfach tödliche Dosen.

FRÄNKEL stellte experimentelle Versuche mit oraler Darreichung von Immunoiden mit Shiga-Ruhr bei der Maus an. Bei nachfolgender Infektion ergab sich ein je nach der Art und der Dosis wechselnder Prozentsatz geschützter Tiere, während die Kontrollen in 2 bis 5 Tagen zugrunde gingen. Hierbei war jedesmal die Bestimmung der eben tödlichen Dosis der infizierten Kultur unerlässlich.

1928 BERSENIEFF, A. P. (10)

BERSENIEFF berichtete über den guten Erfolg der Anwendung der Pentavaccine nach ZLATOGOROFF (Mischung dreier Dysenteriestämme mit Coli- und Proteusbakterien) bei oraler Anwendung. Nach erstmaligen günstigen Erfahrungen bei der Bekämpfung der Dysenterieerkrankungen in der Ukraine, wurde 1925 ein zweiter Versuch bei einer Gruppe von Erdarbeitern gemacht.

Von 239 Behandelten erkrankte je einer an gewöhnlichem und schleimigen Durchfall - von 123 Nichtgeimpften 4 an gewöhnlichem, 9 an schleimigem und 4 an haemorrhagischem Durchfall.

1928 POWELL, L. (118)

Kaninchen wurden oral zunächst mit abgetöteten, später mit virulenten Dysenteriebakterien immunisiert. Die Tiere vertrugen danach 2 tödliche Dosen ohne Schädigung. Ihr Serum zeigte gegen Ende der Immunisierung einen Agglutinationstiter von

1 : 300, jedoch war die schützende Fähigkeit dieses Serums bei Mäusen nicht allzugroß; denn normales Kaninchenserum war ebenfalls fähig, einen größeren Prozentsatz der Mäuse gegen eine nachfolgende Dysenterieinfektion zu schützen. Die Immunität der Kaninchen beruhte also wohl nicht allein auf den im Blut enthaltenen Antikörpern.

1928 SALVIOLI, G. (141)

Von einer Anzahl an bakterieller Dysenterie erkrankter Kinder wurde ein Teil mit spezifischem Serum, ein anderer oral mit polyvalentem Dysenterieimpfstoff behandelt. Beide Gruppen kamen zur Heilung, doch die mit Heilserum behandelten Kinder in kürzerer Zeit, so daß zumindest für die akuten Formen die aktive Immunisierung weniger geeignet war als die passive.

1928 SIMONETTI, F. (146-147)

Der Autor erzielte mit dem Formolimpfstoff auf parenteralem und oralem Wege stets eine sichere aktive Immunität.

Zur Impfung von Kaninchen gegen Dysenterie wurde ein mit Formol versetzter Impfstoff aus Dysenteriebakterien - Typ Shiga - mit sehr gutem Erfolg verwendet, allerdings nur bei parenteraler Verabreichung. Die orale Methode hatte keinen Erfolg.

1930 HÜTTIG, M. (73)

Der Verfasser verfütterte lebende und bei 60° C abgetötete Ruhrbakterien nach vorheriger Sensibilisierung der Versuchstiere mit Rindergalle und gab dann mit Unterbrechungen von 3 bis 13 Tagen Ruhrkeime in Dosen von 15 bis 180 Milliarden. Die Prüfung der erzielten Immunität geschah mit einer in 3 bis 4 Tagen sicher tödlich wirkenden i. v. Gabe abgetöteter Ruhrkeime. Der Impferfolg war äußerst gering; es konnte aber festgestellt werden, daß er von der Größe der Impfgabe und von individuellen Unterschieden der Versuchstiere abhängig war.

Außerdem konnte BESREDKAS Behauptung hinsichtlich des streng enterotropen Verhaltens der Erreger infektiöser Darm-erkrankungen nach parenteraler Einverleibung nicht bestätigt werden.

1930 LANTIN, P. T. (94)

LANTIN machte auf die von ihm seit dem Jahre 1917 geübte Methode der rektalen Applikation des Serums durch ein Klysma aufmerksam. Dabei wurden 20 bis 30 ccm unverdünntes Serum alle 4 Stunden, bei Kindern die Hälfte, eingebracht. Von 33 so behandelten Fällen - allerdings nicht schwere - genasen alle. Bei Patienten, die den Einlauf nicht halten konnten, hatte sich die kombinierte Methode i. m. und rektal bewährt. Bei sehr serumempfindlichen Menschen schien die rektale Verabreichung besonders geeignet zu sein.

1931 KOBAYASHI, R., u. andere (88)

Die Autoren stellten fest, daß die orale Immunisierung bei Tieren einen gewissen Grad von Immunität bedingt, der durch parenterale Immunisierung mit geringen Dosen vervollständigt werden konnte. Ihrer Meinung nach bot die orale Methode jedoch keinen Vorteil, solange der Nachweis nicht erbracht werde, daß auch ein geringer Grad von Immunität gegen die natürliche Infektion zu schützen vermag.

1932 EGUCHI, I. (43)

Durch dreimaligen Gebrauch eines zu Pastillen verarbeiteten Impfstoffes von Dysenteriebakterien "Bilivaccine" oral gegeben, konnte die kindliche Morbidität von Dysenterie und der dieser ähnlichen Krankheit Ekiri auf etwa die Hälfte gesenkt werden. Die Dauer der Wirksamkeit betrug über 3 Monate. Reaktionen traten nicht auf.

1932 IGUCHI, J., CHOTOSUBO, I., SUGINO, T., KANNO, J. (76)

Von 1930 bis 31 wurden von den Verfassern orale Immunisierungsversuche gegen Dysenterie an 130.000 Kindern durchgeführt.

Der von den Autoren selbst hergestellte Impfstoff wurde als 3 Pillen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben. Die Morbiditätszahlen waren bei den behandelten Kindern um die Hälfte geringer als bei den nicht behandelten.

1933 IGUCHI, J., OHSTUBO, I., EGUCHI, D. (75)

1933 impfte IGUCHI und andere mit einem Impfstoff, der aus den Stämmen Typ I und III sowie Obhara hergestellt wurde.

Sie erzielten die gleichen guten Ergebnisse wie oben.

Erwähnt wurden noch die Impfungen von TOYODA und FUTAKI in der Manschurei, die noch bessere Ergebnisse erzielt haben sollen.

1932 JAUSION, H., SOLEIS, A. (77)

JAUSION und SOLEIL wiesen darauf hin, daß bei der Behandlung mit Bakteriophagen diese direkt an den Ort der Erkrankung gebracht werden mußten, also z.B. bei der Dysenterie durch orale Gaben.

1932 TANABE, B. (149)

Anhand des Zahlenmaterials zeigten sich sowohl günstige Ergebnisse bei Patienten, die durch orale Darreichung von getöteten Bakterien enthaltenen "Antidysenterie Tabletten" immunisiert waren, als auch an Mäusen, die ebenfalls oral immunisiert wurden und darauf die letale Dosis von einer Shiga-Kultur erhielten. Außerdem wurde die Herstellung des Impfstoffes, der verwendet wurde, beschrieben.

1932 TOYODA, T., FUTAKI, Y. (152)

TOYODA und FUTAKI berichteten über die ausgezeichneten Erfolge bei der Bekämpfung der Dysenterie mit einem Impfstoff in Tablettenform nach BESREDKA.

Von 10.019 geimpften Kindern erkrankten nur 3,59 ‰, während bei den nicht geimpften 1.141 Kindern die Erkrankungsziffer bei 43,82 ‰ lag.

Von 52 schutzgeimpften Pflegepersonen erkrankten keine, von 14 nicht geimpften Pflegepersonen 3.

1933 GIRARD, G. (60)

Auf Madagaskar wurde der Versuch einer Prophylaxe durch zweimalige orale Zufuhr in 5 täglichen Abständen eines Impfstoffes aus durch Formol abgetöteten Shiga und Flexner Bakterien lokaler Stämme gegen dysenterische Darminfektionen unternommen. Es ergaben sich befriedigende Ergebnisse.

1933 HURI, M. (74)

Die Behandlungsergebnisse von 445 akuten und chronischen Darmkrankheiten unter anderem auch der bakteriellen Dysenterie mit der sogenannten "Antivirus Therapie" nach BESREDKA zeigten, daß hohe Dosen per os und per rectum gegeben, die Hauptbedingungen des Erfolges waren. Mit Dosen von 50 ccm und 2 Instillationen von 150 ccm per rectum an allen Tagen konnte man Heilungen am 9. Behandlungstag und am 14. Krankheitstag erzielen. Das sogenannte "Antivirus" wurde gut ohne lokale oder allgemeine Reaktionen vertragen.

1933 TSURUMI, M. (153)

Von ausgezeichneten Resultaten berichtete TSURUMI bei der passiven Immunisierung der Dysenterie auf oralem Wege. Die Morbidität sank fast um die Hälfte, auch die Mortalität konnte günstig beeinflußt werden.

1934 CANEIRO DE MENDONCA, F. (31)

Eine orale Immunisierung gegen die Dysenterie in einer Irrenanstalt von Rio de Janeiro verlief negativ. Gegeben wurde ein Teelöffel Impfstoff in einem halben Glas Wasser an drei aufeinanderfolgenden Tagen.

1935 GRILLO, J. (65)

Der Autor erzielte gute Ergebnisse mit einem aus formolbehandelten Shiga-Bakterien bestehenden Impfstoff. GRILLO stellte fest, daß der Immunisierungswert eines Shiga-Toxoids von seinem Antitoxinbindungsvermögen abhängig ist. Der Autor glaubte an einen Zusammenhang zwischen dem Antitoxinbindungsvermögen der Shiga-Toxide und den im Blut der damit s.c. immunisierten Tiere nachweisbaren Antitoxinmengen.

GRILLO berichtete auf einer Sitzung der Berliner Mikrobiologischen Gesellschaft auch von Versuchen oraler Immunisierung, die er an Kaninchen ausführte. Hierbei verabreichte er verschiedene Impfstoffe oral gegen die Shiga-Ruhr. Die Ergebnisse waren unbefriedigend.

Um eine geringe Immunität zu erzielen, wäre nach seinen Erfahrungen die Verabreichung von Impfstoffmengen notwendig, die etwa dem 50 bis 100 fachen des bei parenteraler Anwendung erforderlichen Quantums entsprächen.

1935 KORTSCHAK-TSCHEPURKOWSKAJA, N., WOLKOWA, N. (92)

25 Studenten erhielten 3 Tage hintereinander nüchtern oral je eine Tablette (enthaltend 100 Milliarden getrockneter Shiga-Flexner Bakterien). Vor und 13, 25 und 45 Tage nach der Immunisierung wurde den Versuchspersonen Blut entnommen und auf Agglutinine und Bakteriolyse untersucht. Die Bakteriolysebildung war unbedeutend, dagegen konnte bei allen 25 Studenten ein Agglutinititer bis 1 : 1600 festgestellt werden. Die gleichen Untersuchungen wurden bei 29 Dysenteriekranken, bei denen die

Diagnose nur klinisch gestellt wurde, angestellt. Es ergaben sich geringe Mengen (1 : 80) von Bakteriolyseinen gegenüber Shiga-Bakterien; Flexner Bakterien reagierten gar nicht. Agglutinine für Shiga-Flexner Bakterien konnten bis zu einem Titer von 1 : 1280 nachgewiesen werden.

1935 KURIMOTO, U. (93)

Der Autor beschrieb die Zusammensetzung der Impftabletten und berichtete über ihre physikalischen, chemischen und immunologischen Eigenschaften.

1935 MURASHIMA, T. (112)

Vor Ausbruch einer Dysenterie-Epidemie an Yekiri bei Tokio im August 1933 war von der Gesundheitsbehörde oraler Impfstoff gegen diese Krankheiten sowohl an Erwachsene als auch an Kinder verteilt worden. Es wurde damit eine Senkung der Morbidität um 40 % erreicht, auch die Mortalität betrug 4,3 % unter der der nicht geimpften Personen. Der Autor beschrieb außerdem die Bereitung des Impfstoffes und seine Verarbeitung zu Pastillen.

1935 RADOYTCHITCH, M. M. (125)

Immunisierungsversuche an Soldaten gegen Dysenterie auf oralem Wege bewährten sich gut. Sofort nach der Immunisierung nahm die sonst große Anzahl von Dysenterie und von klinisch zweifelhaften Fällen in Jugoslawien bemerkenswert stark ab. Gleichzeitig erstreckte sich der Rückgang auch auf die Enteritisfälle, was ebenfalls auf die Immunisierung zurückgeführt wurde.

1935 TCHERNOZOUBOV, N. (150)

Der Autor berichtete über umfangreiche aktive Schutzimpfungen gegen Typhus und Dysenterie mit der oralen Impfung nach der Methode von BESREDKA, die seit einigen Jahren in Jugoslawien

durchgeführt wurde.

Er zweifelte an der Wirkung der s.c. Impfung im Hinblick auf die Arbeiten von Felix und Weil; denn es wurde geltend gemacht, daß die komplementbindenden und bakteriziden Substanzen der Immunseren wohl mit den stabilotrophen Agglutininen identisch wären, nicht aber im Serum zur Bildung labilotropher Agglutinine führten.

Die vom Verfasser mit der oralen Immunisierung gegen Dysenterie bisher gemachten Versuche gehen dahin, daß es auf diese Weise möglich ist, Epidemien zu jedem Zeitpunkt erfolgreich zu bekämpfen.

In der Mehrzahl der Fälle wurde der Impfstoff flüssig gegeben: an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 1,0, 1,5 und 2 ccm, wobei 1,0 ccm Impfstoff 25 bis 30 Milliarden Keime enthielt.

Die flüssigen Impfstoffe sollten besser resorbiert werden als die in Pillenform. Es wurden bis zu diesem Zeitpunkt 21.097 Personen oral immunisiert. Auf Grund der bis auf das Jahr 1932 zurückführenden Erfahrungen kam der Verfasser zu dem Schluß, daß alle "Enterovaccinen" gegen Dysenterie mehr oder weniger gute Immunisierungsergebnisse ergaben. Am besten waren aus lokalen Kulturen hergestellte "homologe" Impfstoffe sowohl gegen den toxischen Shiga-Kruse Typ, als auch gegen die Flexner-y-Gruppe. Die gemischten Impfstoffe waren hauptsächlich gegen Dysenterie allein wirksam.

1936-38 AITOFF, M., DAUNAY, R., DEBAT, F. (1)

Während einer Säuglingsepidemie von schweren Enteritiden mit allgemein toxischen Symptomen wurde ein Dysenteriebakterium vom Flexner-Typ isoliert, der starke Pathogenität für Versuchstiere entwickelte. Die orale Impfung mit einer polyvalenten "Bouillonvaccine" besserte bei den schwer erkrankten Säuglingen rasch die infektiösen und toxischen Symptome; sie hatte die gleiche Wirkung bei den experimentell mit diesen Keimen infizierten Kaninchen, die ohne Impfung rasch starben.

AITOFF, M., DION, M. (2)

Mäuse, Ratten und Kaninchen wurden mit einem Endotoxin von Dysenteriebakterien, welche aus Neugeborenenfaeces isoliert wurden, geimpft. Das Lysat besaß antigene Eigenschaften und verursachte die charakteristischen anatomisch-pathologischen Veränderungen.

Die antigene Wirkung wurde aufgezeigt, die man bei Mäusen und Ratten durch wiederholte Einverleibung (i.p.) steigender Dosen und bei Kaninchen durch Verabreichung der Filtrate zum Teil auf oralen, zum Teil auf s.c. Weg erzielte.

Die Prüfung auf Immunität wurde mit den Endotoxinen vorgenommen, die toxisch waren, was besonders betont sei, da die Kulturen ihre Virulenz für Kaninchen verloren hatten.

1936 CERUTTI, C.F., DI AICHELBURG, U. (32)

Die beiden Autoren fütterten Kaninchen nüchtern 20 Tage lang mit kleinen Mengen in Karbollösung aufgeschwemmter Ruhrbakterien der verschiedenen Typen und auch mit Mischungen der Typen. Im Blute wurden keine Agglutinine gefunden. Es trat aber eine absolute Immunität gegen eine nachfolgende i.v. Impfung mit 2 ccm einer virulenten Bouillonkultur auf. Die Kontrolltiere erkrankten sichtlich und magerten ab.

Eine zweite i.p. Nachinfektion mit einer ganzen Agarkultur ergab das gleiche Resultat. Die Autoren regten entsprechende Versuche bei Menschen an.

1936 MIZUTANI, A. (108)

Durch Versuche an Kaninchen, denen Aufschwemmungen abgetöteter Typhus- bzw. Flexner-Ruhr-Bakterien ein- oder mehrfach in verschiedenen Mengen und Abständen mit Hilfe von Nelaton-Kathetern rektal einverleibt wurden, ergab sich auch auf diesem Wege eine Immunisierungsmöglichkeit. Allerdings zeigte der Antikörper-Titer im Blut der behandelten Tiere

recht erhebliche individuelle Unterschiede, die mit der Menge des verabreichten Impfstoffes in keinem direkten Zusammenhang standen. Bemerkenswert war die Feststellung, daß die Antikörper-Bildung bei den rektal immunisierten Tieren durch manche Affektionen, wie zum Beispiel Durchfälle, beschleunigt wurde. Die Resorption des Impfstoffes soll durch vorherige Gabe von Rindergalle gefördert werden. Dagegen trat diese Wirkung bei der Verwendung eines aus Typhus- und Flexner-Bakterien hergestellten gemischten Impfstoffes nicht ein. Bei früher rektal immunisierten Kaninchen, in deren Blut nahezu keine Antikörper mehr gefunden wurden, traten nach erneuter rektaler Behandlung wieder Antikörper auf. Die vorausgegangene Immunisierung schien indessen auf die Produktion spezifischer Antikörper ohne Einfluß gewesen zu sein.

Der Verfasser glaubte an eine bessere rektale Resorption im Sommer als im Winter, ebenso an eine bessere rektale Immunisierung junger als alter Kaninchen.

Ganz allgemein ließe sich sagen, daß die rektale Immunisierung mit Typhus- und Ruhrimpfstoffen der subkutanen unterlegen war.

1936 RUTSCHKO, I. E., BORISSOV, S. (140)

Es wurde der Versuch einer prophylaktischen Massenimpfung gegen Dysenterie mit spezifischem Bakteriophagolysat und teilweise mit einem Impfstoff nach BESREDKA unternommen. Sofort nach Beginn der Epidemie wurde durch dreimalige orale Darreichung des flüssigen polyvalenten Bakteriophagolysats immunisiert. Es zeigte sich prompt eine bedeutende Senkung der Erkrankungshäufigkeit unter dem mit Bakteriophagolysat immunisiertem Bevölkerungsteil. Die Wirkung der Immunisierung war bei Erwachsenen entschieden größer als bei Kindern.

1938 GRENN AUS, G., LOBUSHKOV, P., KATZENELSON, S. (64)

Die Autoren behandelten 729 Personen nüchtern am 1., 9. und 15. Tag mit je 0,5 ccm Dysenteriebakteriophagenlösung, am 3., 5. und 7. Tag mit je 1 Tablette Impfstoff. In beiden Gruppen kamen Dysenteriebakterien vor, jedoch bei der Kontrollgruppe 5 mal häufiger als bei den geimpften Personen. Als Kontrolle galten 484 nicht behandelte Individuen.

1938 LA TERZA, E. (95)

Während einer Dysenterie-Epidemie fiel die Erkrankung durch ihren verkürzten Verlauf auf, hervorgerufen durch eine Schutzimpfung. Sämtliche Schüler Varignaus wurden vorbeugend mit Ruhrserum (10 ccm) geimpft, oral erhielten sie abgetötete Ruhrbakterien, die aus der Entleerung ruhrkranker Schüler gezüchtet wurden (passive und aktive Immunisierung). Die Herstellung und die Verabreichung der "Enterovaccine" wurde vom Autor genau beschrieben. Die Behandelten erhielten im ganzen rund 30 Milliarden Keime. Es traten in dieser Gruppe keine neuen Krankheitsfälle auf.

1938 MISTCHENKO, O.S. (107)

Als Impfstoff wurde eine aus Shiga-Flexner-Hiss-Sonne und anderen Dysenteriebakterien hergestellter polyvalenter Impfstoff verwendet, welcher den Kindern nüchtern an drei aufeinanderfolgenden Tagen verabfolgt wurde und welcher pro 1,0 ccm 10 Milliarden Keime enthielt. Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu einem Jahr erhielten 3,0 ccm, solche von 1 bis 5 Jahren je 4,0 ccm und diejenigen im Alter von 5 bis 15 Jahren je 5,0 ccm.

Ein signifikanter Unterschied in der Erkrankungsziffer geimpfter und nicht geimpfter Kinder bestand nicht.

1939-40-42 PRIGGE, R. (119-123)

Nach PRIGGE gingen die wichtigsten Fortschritte seiner Zeit auf dem Gebiet der Ruhrforschung von der Antigenanalyse der Ruhrbakterien aus. Es wurde ermittelt, daß Shiga-Kruse-Bakterien neben dem "Toxin" ein Endotoxin enthalten, welches mit dem O-Antigen identisch ist. Analoge Tatsachen fand man auch bei Flexner-, Kruse-, Sonne- und Schmitz-Bakterien. Die Ergebnisse waren für die serologische Diagnostik, die Klassifikation der Bakterien, der Pathogenese der Ruhr und auch für die aktive und passive Schutzimpfung gegen Ruhrbakterien bedeutungsvoll. Es müssen also zur Immunisierung Endotoxin-Toxin-Antitoxin- gemischte oder andersartige Endotoxin-Toxin Präparate verwendet werden.

Der Verfasser stellte die orale sowie die s. c. Ruhrschutzimpfung einander gegenüber. Gefordert wurde die Anwendung polyvalenter Mischimpfstoffe (giftige und ungiftige Ruhrstämmen) bei sorgfältiger Auswahl der Stämme. Die Erfolgsaussichten beurteilte der Autor bei beiden Arten günstig.

1939 SCHULTZ, V., u. a. (144)

Über 6000 Kinder von Kiew im Alter von 1 bis 8 Jahren wurden im Mai - Juni 1937 einer oralen Immunisierung gegen Dysenterie unterworfen, teils mit einer polyvalenten "Kinder-Enterovaccine" nach BESREDKA (10 Milliarden Bakterienkörper in 1 ccm), teils mit einer aus denselben Stämmen Shiga-Flexner-His-Sonne gewonnenen "Bakteriophagenvaccine". Drei Tage lang wurden pro Lebensjahr 1 ccm oral nüchtern gegeben.

Die Reaktionen waren gering und gleich bei beiden Impfstoffen; sie waren häufiger bei Kleinkindern. Nicht geimpft wurden Kinder mit akuten und chronischen Magen-Darm-Erkrankungen, mit Fieber usw. Während des nachfolgenden Sommers waren Erkrankungen unter den immunisierten Kindern im Durchschnitt zweimal seltener als bei nichtgeimpften.

1940 FEIERSTEIN, S., BELOGLASOWA, L. (45)

Die Verfasser wollten die Wirkung der Impfung gegen Ruhr auf oralem Wege nach der Methode nach BESREDKA im frühen Kindesalter prüfen. Von 11.837 Kindern wurden 21,8 % geimpft, die übrigen blieben zur Kontrolle.

Unter den immunisierten Kindern betrug die Morbidität an Dysenterie 16,6 ‰ und die Mortalität 9,5 ‰, bei den Kontrollkindern dagegen 70,2 ‰ Morbidität und 11,8 ‰ Mortalität. Am wirkungsvollsten erwies sich die Impfung der Kinder im Alter von 3 bis 4 Jahren.

1940 FLOCH, H. (46)

FLOCH berichtete über die Bakterienruhr in Cayenne, wobei er besonders bei der Flexner-Ruhr eine "Autovaccine", per os dargereicht, benutzte.

1941 GUTHOF, O. (67)

Bei einer Flexner-Y-Ruhrepidemie, die im besetzten Gebiet Frankreichs bei der Truppe und bei Zivilisten auftrat, wurden 32 Kranke mit dem "Dysenteriepolyfagin" der Behringwerke behandelt. Hierbei erhielten sie 10 ccm des Phagen in mindestens 1/4 l lauwarmen Kaffee oder Tee. Es traten Besserung und Heilung meistens innerhalb von 2 bis 4 Tagen ein.

Bei Shiga-Kruse-Ruhr wurde der Phage zweckmäßig in Kombination mit spezifischem Serum gegeben, einmal um die Wirkung des Phagen zu unterstützen, zum anderen aber auch, um etwaige Reaktionen, wie sie nach der Lyse von Ruhrbakterien auftreten können, zu begegnen.

1941 PUGNANI, E. (124)

Der Verfasser versuchte bei Kaninchen einen gelösten Ruhrimpfstoff, der oral gegeben wurde.

Er konnte feststellen, daß dieser Impfstoff fähig ist, bei behandelten Tieren eine Immunität zu erzeugen, die sowohl serologisch als auch durch Untersuchungen der bakteriziden und

phagocytären Eigenschaften des Blutes nachzuweisen waren. Die Tiere zeigten sich den nicht immunisierten Kontrolltieren überlegen und standen nur wenig in ihrer Widerstandskraft den auf parenteralem Weg geimpften Tieren nach.

Der Verfasser schloß aus den bakteriologischen und histologischen Befunden der untersuchten Organe, daß die erzielte Immunität der Ausdruck eines Gleichgewichtes der Immunabwehr des ganzen Organismus und nicht ausschließlich und vorwiegend an den Immunitätszustand des Darmes gebunden sei.

1941 TIRAFERRI, E. (151)

Die wenigen oralen Ruhrimmunisierungsversuche bei Meerschweinchen ergaben keine ermutigenden Resultate. Trotzdem war der Verfasser der Ansicht, sie im größeren Umfang aufzunehmen.

1942 MRUGOWSKY, I. (111)

Der Verfasser stellte fest, daß man durch orale Immunisierung gegen Typhus und Paratyphus das Ausschütten von Ruhragglutininen erreichen kann, sofern die Zellen des Körpers vor nicht allzulanger Zeit die Bildung dieser Ruhrantikörper gelernt haben. Daraus schloß der Verfasser, daß die humorale Immunität etwas Senkundäres wäre. Ihr ginge die zelluläre Immunität voraus. Andererseits bewiese das Fehlen der Agglutinine im Serum bei oraler Immunisierung gegen die Ruhr nur, daß sie nicht von den Zellen abgegeben werde. Über die zelluläre Immunität sagte sie nichts aus.

Weiterhin stellte MRUGOWSKY fest, daß die Agglutinintiter zeitlich erheblich schwankten.

In Großversuchen mit über 7000 Personen wurden die Insassen zweier Truppenlager mit "Ruhr-Orovaccine" (Sächs. Serumwerk, Dresden) in Lager A (3751 Personen) und mit "Dysperos" (Behring Werke, Marburg) 3662 Personen in Lager B an drei

aufeinanderfolgenden Tagen mit je einer Tablette morgens nüchtern behandelt.

Bis zum Frühjahr 1942 ergaben sich nur vereinzelte Fälle von Ruhr und anderen Durchfallserkrankungen, im Gegensatz zu den Vorjahren, in denen in beiden Lagern Ruhr auftraten, hervorgerufen durch die giftarmen Stämme vom Typ Flexner y und E-Ruhr.

1943 KLOSE, F., PRIGGE, R., SCHRÖER, W. (84)

In dieser Arbeit wurde die Herstellung wirksamer und in ihrer Impfreaktion tragbarer Impfstoffe zur s.c. und oralen Massenimmunisierung gegen die giftarmen Stämme der Flexner-Ruhrbakterien, soweit die Auswertung der spezifischen Agglutinine einen Rückschluß auf die erzielte Immunität gestattete, als gelöst angesehen. Zur Erzielung eines ausreichenden Schutzes gegen die häufigsten Erreger der Ruhr käme nur ein polyvalenter Impfstoff in Frage. Dabei verdiente nach den vorliegenden Versuchsergebnissen die orale Immunisierung größte Aufmerksamkeit. Weitere Überlegungen über die Verbesserung und Entwicklung der Impfstoffe wurden in dieser Arbeit angestellt. Auch eine Kombination von s.c. und oraler Schutzbehandlung dürfte aussichtsreich sein. Hierbei wäre durch s.c. Immunisierung eine Grundimmunität zu erzeugen und durch orale Nachimpfung später zu einem möglichst hochwertigen Impfschutz auszugestalten.

1946 BAERMANN, V. M., SLAVSKAJA, E. M., FRADKINA, R. V. (9)

Aus der Arbeit sind folgende Resultate erwähnenswert:

1. Ein wesentlicher Unterschied in der Geschwindigkeit und Intensität der Resorption aus dem Darm von angewärmtem Cholera-Typhus und Dysenterieimpfstoff und der "vollen" Antigene der entsprechenden Bakterien konnte nicht gefunden werden.
2. In den Stunden nach der enteralen Zufuhr der genannten Präparate konnten nur in einigen Versuchen Antigene unre-

regelmäßig gefunden werden.

Erst 24 Stunden nach Beginn des Versuches bis zum 6. Tag einschließlich konnten regelmäßig Antigene im Blut gefunden werden. Die Antigene im Blut zu einem späteren Zeitpunkt mit Hilfe der KBR in der Kälte nachzuweisen, schlugen fehl.

3. Die Entwicklung einer leichten Immunität nach enteraler Immunisierung mit gewöhnlichem Impfstoff und dem "vollen" Antigen gegen i. p. Infektion mit tödlichen Dosen der entsprechenden Bakterien konnte beobachtet werden. Dabei war die antitoxische Immunität der Tiere höher, wenn mit beiden Präparaten immunisiert wurde.
4. Kurze Zeit (48 Stunden) nach der enteralen Immunisierung hat die Immunität unspezifischen Charakter.
5. Auch die Entwicklung einer antibakteriellen Immunität war bei beiden Präparaten zu vermerken.

Die Aussichten, eine mäßige antitoxische und antibakterielle Immunität durch enterale Zufuhr des angewärmten Impfstoffes zu erzielen, wurden experimentell erwiesen.

Weitere Versuche, die Wirksamkeit der enteralen Immunisierung zu erhöhen, mußten auf das Auffinden von Methoden gerichtet sein, die die Durchlässigkeit der Darmwand für Bakterienantigene erhöhten.

1947-48-49 COOPER, M. L., KELLER, H. M. (36-37)

Sechs tägliche Gaben von 49 Milliarden lebenden *Shigella-sonnei*-Bakterien wurden weißen Mäusen oral einverleibt. Es wurde dadurch eine komplette Immunität gegenüber intraperitonealer Injektion von 16 bis 160.000 facher MLD einer gleichen Kultur erreicht, welche in sterilem Mucin gelöst war. Abgetötete Bakterien in Mengen von 1,1 Milliarden und lebende Bakterien in Dosen von 1,4 Milliarden Keimen regten eine Immunität an; der Titer stieg mit der Zahl der täglichen Gaben. Ein signifikanter Unterschied der immunisierenden Wirkung bestand bei lebenden und toten Kulturen nicht.

Mäuse, welche 21 Tage lang abgetötete Bouillonkulturen statt Wasser tranken, wurden gegenüber der 2 bis 2048 fachen MLD einer gleichen Kultur i. p. injiziert, immun.

Andere Versuche (1948) zeigten, daß Mäuse nach täglicher oraler Fütterung eines 1.2 Milliarden *Shigella sonnei*-Bakterien enthaltenden Impfstoffes einen maximalen Grad von Immunität innerhalb von 12 Tagen entwickelten, welche es ihnen ermöglichte, einer intraabdominalen Belastung von mehr als der 59,415 LD₅₀ Dosis gleicher *Shigella*-Bakterien zu widerstehen.

Die Sera von in der gleichen Weise geimpften Mäusen, welche aber nicht infiziert wurden, zeigten einen kleinen Anstieg der passiv schützenden Kraft, zeigten aber keinen Anstieg der Agglutinationstiter.

Sera von überlebenden infizierten Mäusen erbrachten hohe schützende Antikörpergehalte und hohe Agglutinationstiter.

Mäuse, denen tägliche Dosen von 10 Milliarden *Shigella sonnei*-Bakterien als Impfstoff mit der Magensonde gegeben wurden, entwickelten einen maximalen Grad von Immunität innerhalb von 9 Tagen. Diese Mengen schützten vor einer intraperitonealen Gabe der 61.666 LD₅₀ Dosis von homologen *Shigella*-Bakterien.

1947 POWELL, H. M., JAMIESON, W. A. (117)

Die oben angeführten Veröffentlichungen von COOPER und KELLER veranlaßte die Autoren, einige Resultate über die gleiche Problematik mitzuteilen.

Dysenterieantigen, eingefroren und wieder aufgetaut, entgiftet mit Formalin, wurde oral 5 Tage lang Mäusen verabreicht, nach 7 Tagen wurden für 2 bis 3 Tage lebende Kulturen zur Vervollständigung der Immunität gegeben, oder Toxin und Bakterien wurden zusammen 2 Wochen verabfolgt. Der Schutz gegen Shiga- und Sonnetypen schien besser zu sein als gegen die Typen Hiss und Flexner. Diese Tatsache mag auch an der unterschiedlichen Dosis der Typen in dem Impfstoff gelegen haben.

1948 SCHROEER, W. (143)

Bei regelmäßig erfolgten Beobachtungen der Agglutininwerte nach aktiver Ruhrschutzzimpfung lag die Antiendotoxinspitze am Ende der ersten Woche nach der Impfung; danach sanken die Werte schnell ab, um an Ende der 4. Woche völlig zu verschwinden.

Im Gegensatz dazu war die Antiexotoxinbildung nach PRIGGE erst im Verlauf der 3. Woche nachweisbar und mit großer Wahrscheinlichkeit langfristig festzustellen.

Daraus ging hervor, den Ruhrimpfstoff durch getrennte Immunisierung gegenüber Endotoxin und Exotoxin zu bewerten. Es wurde daher für die Breitenwirkung gegenüber Bakterienruhr vorgeschlagen:

1. einen Endotoxinimpfstoff gegen alle Ruhrerreger einschließlich Shiga-Kruse-Bakterien zu verwenden, welcher am besten in vierwöchentlichem Abstand in Tablettenform auf oralem Weg verabfolgt wird,
2. einen Exotoxinimpfstoff gegen das Toxin der Shiga-Kruse-Bakterien in noch zu erprobender Zeitfolge zu verwenden, der zur Vermeidung der Giftwirkung bzw. Verlängerung des Impfschutzes zweckmäßig an unspezifische Adsorbentien gebunden werden sollte.

1950 GORDON, R.S., BENNETT, J.L. JR., BARNES, L.A. (63)

Drei Affen wurden lebende Kulturen von *Shigella paradysenteriae* gegeben. Der eine wurde mit Flexner Typ I, die beiden anderen mit Flexner Typ III okuiert. Der erste Affe war ein altes Tier, das schon lange in der Gefangenschaft lebte und das einen niedrigen Agglutinititer im Blute aufwies. Die beiden anderen Affen waren jung und zeigten keine Agglutinine im Blut. Die beiden Tiere erkrankten nicht, und ihre Serum-Antikörper stiegen nur zu einem geringen Titer an.

Nach der Verfütterung wurden 30 Tage lang Dysenteriebakterien

in den Faeces des alten Tieres gefunden, während eine positive faecale Probe bei den jungen Tieren nur einen Tag nach der Inokulation nachweisbar war. Ein anderer Affe erhielt einen Impfstoff von abgetöteten Shiga dysenteriae-Bakterien, hergestellt aus einer Bouillonkultur von Flexner Typ I - Bakterien. Am Anfang des Versuches hatte das Tier einen niedrigen Agglutinin-titer im Blut. Als Resultat der Impfung wurde ein leichter Anstieg des Serumantikörpertiters beobachtet. Es konnten keine faecalen Agglutinine bei den Tieren nachgewiesen werden.

1954 GEKKER, B.D. (58)

Der Verfasser probierte Polysaccharid-Eiweißantigene der Dysenteriebakterien sowohl in s.c. als auch in enteraler Verabreichung und stellte hohe antigene und immunologische Eigenschaften des Präparates fest.

Der Polysaccharid-Eiweißkomplex unterschied sich in seiner serologischen Wirkung nicht vom Vollantigen, war aber 10 bis 20 mal weniger toxisch.

1954 KASAI, N.

KASAI zog folgende Schlüsse aus seinen Versuchen:

1. Der Anstieg und Abfall des Antikörper-Titers war eng verbunden mit der Anzahl der virulenten Organismen der bakteriellen Ruhr im Darm.
2. Hierbei war der Zusammenhang deutlicher zwischen dem Auftreten der Dysenteriebakterien und den Schleimantikörpern als zu den Serum-Antikörpern.
3. Das Verschwinden der Dysenteriebakterien aus dem Darm könnte aus dem Absinken des Antikörper-Titers des Darmschleims geschätzt werden, hingegen nicht aus dem Serum-Antikörper-Titer, da dieser längere Zeit hoch blieb.
4. Als Frühdiagnostikum ist der Koproagglutinationstest unvoreteilhaft, da in den Versuchen Titer erst nach 7 bis 14 Tagen

- auftraten, bei den Serum-Antikörper sogar erst nach 21 Tagen.
5. Spezifische Agglutinine gegen die infizierenden Keime wurden durch den Absorptions-Test demonstriert.

1954-56-57 KASAI, N., NAKAMIZO, I., TAKAHASHI, R., TODOKORO, I. (81-82)

Folgende Resultate ergaben sich aus den weiteren Versuchen:

1. Die aktive Immunisierung an normalen Freiwilligen mit *Shigella-Flexneri* 2 b-chrome-Impfstoff auf i. c. Wege verursachte eine bemerkenswerte Bildung von Antikörpern, nicht nur im Schleim, sondern auch im zirkulierenden Blut.
Im Gegensatz dazu verursachte die aktive Immunisierung durch den Verdauungstrakt eine Entwicklung von Antikörpern im Schleim, aber nicht oder nur wenig im Serum.
2. Es zeigte sich jedoch kein signifikantes Maß an Serum-Antikörpern angesichts einer deutlichen Entwicklung an Schleimantikörpern nach einer Boosterungsimpfung, die auf oralem Wege verabreicht wurde.
3. Es erforderte wenigstens tägliche Dosen von 100 mg des Impfstoffes und seine Applikation für 5 bis 7 Tage, um zirkulierende Antikörper im Blut zu erhalten.
4. Es traten weder eine Kreuz- noch eine amnestische Reaktion zwischen *Shigella sonnei* 1 und *Shigella flexneri* 2 b bei der Schleim-Antikörper-Antwort auf.
5. Bei ihren Tierversuchen wurde gefunden, daß beträchtliche Mengen Antikörper vom intestinalen Gewebe schon kurz nach der Impfung synthetisiert wurden, vor der Entwicklung der Serum-Antikörper.

In einer anderen Arbeit wurden die Titer der Serumantikörper mit den Titern der Antikörper im Rektumschleim verglichen. Der Schleim-Antikörper-Titer erschien oft früher und nahm früher ab als der Serum-Antikörper-Titer. Der Titer der Schleim-Antikörper konnte klinisch verwendet werden. Jedoch gab er nicht die exakte quantitative Information, da ein Teil der Anti-

körper durch die Mikroorganismen im Darm fixiert wurde. Der Einfluß der Antikörper auf den Anstieg und den Abfall der Schleimtiter wurde studiert. Die experimentellen Ergebnisse ließen vermuten, daß der Schleim-Antikörper-Titer in naher Korrelation zu der Anwesenheit oder Abwesenheit der Shigellen im Darm stünde, was bei dem Serum-Antikörper-Titer nur indirekt der Fall wäre.

1962 GINSBURG-KALININA, C., SURNINA, T.I., WAKARINA, J.F. (59)

Eine Kombination der s.c. mit der oralen Impfung bedingte eine weitaus vollkommenere Immunität gegen Dysenterieebakterien als andere Methoden.

Besonders wichtig waren auch die in der Darmwand lokalisierten Abwehrkräfte, die offensichtlich durch orale Immunisierung gefördert wurden.

Eine verstärkte lokale Reaktion auf das Dysenterieantigen konnte durch zweimalige kombinierte i.c. und orale (nach 20 Tagen) Impfung oder durch Anwendung einer einmaligen intrakutanen Gabe mit adsorbiertem Vollantigen, die durch drei Schluckimpfungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen ergänzt wurde, erreicht werden.

1964 FORMAL, S.B., LA BREC, E.H., SCHNEIDER, H.,
MAGNANI, T. (47)

Die Verfasser berichteten über Versuche an weißen Mäusen, Meerschweinchen und Affen mit *Shigella flexneri* 2a Stämmen, aus denen man schließen konnte, daß die Penetration durch die Darmepithelien in die Lamina propria ein wichtiger Faktor der Pathogenität der Dysenterie-Bakterien war. Mutante Stämme, die diese Fähigkeit der Durchwanderung nicht besaßen, riefen in diesen Versuchen keine Krankheitserscheinungen oder pathologisch-histologische Veränderungen hervor. Außerdem stellten die Verfasser fest, daß sich die virulenten

Zellen in den He - La - Zellen vermehrten.

1965 FORMAL, S.B., LA BREC, E.H., PALMER, A.,
FALKOWS, KENT, T.H. (48)

2 *Shigella flexneri* 2 a Stämme (2457 T) reduzierter Virulenz wurden zur oralen Impfung verwendet, um Rhesusaffen gegen eine künstliche Infektion virulenter Bakterien (5×10^{10} Keime, aufgelöst in 20 ml einer BHI-Brühe) zu schützen. Einer der beiden Stämme, eine spontane Mutante, hatte ihre krankmachende Fähigkeit verloren und war unfähig, das Darmepithel zu durchdringen und die Lamina propria zu erreichen. Der andere Stamm war mischerbig; er entstand durch Kopulation von *S. flexneri* 2 a - Bakterien und *Escherichia coli*. Dieser Stamm konnte das Darmepithel durchdringen, war aber nicht in der Lage, sich in der Lamina propria zu halten. 5 orale Gaben des nichtpenetrierenden Stammes waren erforderlich, um Affen gegen eine bakterielle Belastung widerstandsfähig zu machen, dagegen genügte eine einzige Dosis des Mischstammes, um die Tiere zu schützen. Es wurde bewiesen, daß sich ein gewisser Grad von Spezifität entwickelte, hervorgerufen durch die künstliche Widerstandsfähigkeit, obgleich der Impfstoff weder einen entsprechenden Serumantikörpertiter entwickelte, noch eine feststellbare Koproantikörperantwort verursachte.

1964-66 RAUSS, K., KÉTHYI, J., ANGYAL. (136-138)

RAUSS und KÉTHYI konnten nachweisen, daß die orale Impfung von Mäusen mit formalisiertem, lebendem und Chrom-Impfstoff oder flüssigem und adsorbiertem Boivin-Extrakt zu einer Immunreaktion führte, die derjenigen gleichwertig war, die durch parenterale Immunisierung erzielt wurde, vorausgesetzt, daß größere Mengen Antigen und mehrfache Stimuli angewendet wurden. Schützende Kopro-Antikörper traten sowohl nach oraler wie nach s.c. Impfung auf. Die Titer der Kopro-Antikörper unterschieden

sich von den entsprechenden Parametern der Serum-Antikörper durch ihre Bildung und ihre Haltbarkeit.

Mäusen, deren Coli-Flora durch Streptomycingaben geschädigt wurde, verabfolgte man oral virulente Shiga flexner 2 a und 3 Zellen, welche symptomlos ausgeschieden wurden. Die Ausscheidung konnte durch aktive orale oder parenterale Immunisation verhindert werden.

Die Immunität war typenspezifisch und beruhte auf dem antigenen Wert des Impfstoffes und nicht auf der Virulenz der Organismen, welche mit dem Impfstoff vermischt waren.

Auf oralem Wege war die immunisierende Wirkung der lebenden avirulenten Bakterien nicht höher als die der abgetöteten Shigellen. Die stärkste Wirkung oraler Impfung erzielte man mit kolloidalem Antigen. Parenterale Immunisierung war wirkungsvoller als orale. Adsorbierte Antigene zeitigten die beste immunisierende Wirkung. Sie konnte mit kleinen oralen Antigendosen erreicht werden.

Die Immunität bei Mäusen, welche durch die Verhinderung von Shigella-Ausscheidung deutlich wurde, schien für das Studium der natürlichen und künstlichen Immunität bei der menschlichen Dysenterie wertvoll zu sein und richtete sich nach immunologischen Prinzipien, welche durch andere Methoden offenbar wurde. Symptomlose Shigella-Ausscheidung konnte durch s. c. oder orale passive Immunisierung von Mäusen durch Serum oder Kopro-Antikörper verhindert werden. Der humorale Faktor der Immunität spielt eine entscheidende Rolle im Immunmechanismus der Mäuse-Shigellose. Serum- und Kopro-Antikörper schützten gleich stark. Abgesehen von der Lokalisation gab es keine qualitativen Unterschiede dieser beiden Antikörper. Die beste Wirkung wurde mit der oralen passiven Immunisierung erreicht. Die Wichtigkeit hoher Antikörper-Konzentrationen im Intestinaltrakt in Bezug auf die Immunität war vom Pathomechanismus der Shigellose aus betrachtet offensichtlich.

Die orale Shigellainfektion von Mäusen gelang nur mit virulenten Mutanen, die beim Meerschweinchen auch eine Kerato-Konjunktivitis erzeugten. Sie hatte eine nach ca. 1 Stunde einsetzende und anhaltende reaktionslose Exkretion der Shigellen zur Folge. Der Dünndarm war vorübergehend shigella-frei. Die Coliflora bedingte einen merklichen, wenn auch nicht absoluten Schutz.

Die Shigellen drangen in das Lymphgewebe der Darmwand ein, gelegentlich ließen sie sich aus mesenterialen LK isolieren. Im Blut, in der Milz und Leber waren sie nie nachweisbar.

Die Injektion hatte einen graduell ansteigenden Titer von schützenden Serumantikörpern und einen raschen Anstieg von hochwertigen schützenden Koproantikörpern zur Folge.

Als Ergebnis dieser experimentellen Befunde wird die Möglichkeit, die Mäuse als Modell für das Studium der menschlichen Dysenterie zu nehmen, diskutiert.

1968 RAETTIG, H. (135)

RAETTIG berichtet in seinem Referat u.a. auch von Versuchen mit oralen Impfungen gegen bakterielle Ruhr. Danach waren in Vorversuchen gute Erfahrungen mit Lebendimpfstoffen von ISTRATI (Bukarest), DENCHEV (Sofia) und SERGEJEV (Moskau) gemacht worden.

Sehr gute Ergebnisse zeigten Versuche mit Totimpfstoffen.

RISCHE und Mitarbeiter stellten in Wernigerode einen E-Ruhr-extraktivimpfstoff (Boivin-Extrakt) her, der in Kindereinrichtungen verschiedener Bezirke der DDR im Doppelblindversuch erprobt wurde. KÖHLER (Potsdam) stellte einen signifikanten Schutz bei den geimpften Kindern fest. (Dosierung: je 1 Tablette an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, dann je 1 Tablette pro Woche für 26 Wochen als Erhaltungsdosis).

STARKE und Mitarbeiter (Berlin) entwickelten einen E-Ruhrimpfstoff nach dem Frier-Tau-Verfahren. GRAHNEIS erreichte mit

diesem Impfstoff im Bezirk Halle einen signifikanten Schutz bei Kindern. Gegeben wurden im Mai 10 x 3 Tabletten, im Juni 10 x 2 Tabletten und im Juli 10 x 1 Tablette. Durch die orale Impfung wurden nicht nur die behandelten Kinder ruhrfrei - bei den nicht behandelten Kollektiven des gleichen Bezirkes trat der übliche Sommer - Herbst - Gipfel auf -, sondern es wurde auch im Blindversuch eine deutliche Senkung der Ausscheiderquote erreicht. Außerdem erwähnte der Autor die erfolgreiche Immunprophylaxe bei den Menschenaffen im Westberliner Zoo, die mit einem hitzeinaktivierten Ruhrimpfstoff gefüttert wurden. Alle Impfstoffe wurden ohne Komplikationen auch von Kleinkindern sehr gut vertragen.

C: EXPERIMENTELLER TEIL

I. Material und Methoden

a) Versuchstiere:

Für alle Versuche wurden weiße Mäuse vom Stamm N M R I (Naval Medical Research Institute) benutzt. Die Tiere wogen bei Versuchsbeginn durchschnittlich 16 g; sie wurden zu etwa 25 Tieren in Plastikkkäfigen gehalten und mit dem Trockenfutter "Altromin" und Leitungswasser versorgt. Die Kontrolltiere wurden unter genau den gleichen Umweltbedingungen gehalten.

b) Impfstoff:

Sh. flexneri-Bakterien Typ 2 a (Gruppennummer 6889) wurden für die Herstellung von 4 Impfstoffen verwendet. Die Bakterien wurden auf große Agarplatten von 22 cm Durchmesser verimpft und 24 Stunden bei 37° C bebrütet und dann mit Phosphat gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (pH 7,2) abgeschwemmt. Die Keime wurden auf eine Konzentration von 10^9 Keimen pro 1 ml einge-

stellt. Die Inaktivierung der Bakterien geschah bei verschiedenen Temperaturen und mit unterschiedlich langen Zeiten. Sie wurde einmal bei 60° C für 75 Minuten durchgeführt, zum anderen bei 100° C für 10 Minuten oder bei 100° C für 5 Minuten. Zur Sterilitätsprüfung wurden 2 ml des Impfstoffes in Brühe beimpft und in großen Kolben 10 Tage bei 37° C bebrütet. Der Flexner-Stamm wurde auch in einer Konzentration von 10⁹ Keimen/ml als vermehrungsfähige Bakterien verimpft.

Ein Sh. sonnei-Bakterienstamm mit der Gruppennummer 8073 wurde in gleicher Weise behandelt und daraus bei 100° C und 5 Minuten ein Impfstoff gewonnen.

Außerdem verwendeten wir einen polyvalenten Impfstoff der Behringwerke, der aus getrockneten, inaktivierten Shigella-keimen folgender Typen, Sh. flexneri Typ 1 a, 1 b, 2 a, 2 b, 3, 3 b, 3 c und Sh. sonnei Nr. 5257 hergestellt worden war. Die einzelnen Typen lagen in dem Gemisch zu gleichen Teilen vor.

c) Immunisierung:

Jede Maus erhielt an 2 x 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit einem Intervall von 2 Tagen einmal täglich 0,25 ml des Impfstoffes mit der Sonde oral. Die totale Dosis pro Tier betrug 2,5 ml. Die Immunisierung wurde von den Tieren ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen vertragen.

d) Infektion:

Am 10. Tag nach der letzten oralen Impfung wurde jede geimpfte und ungeimpfte Maus am gleichen Tag mit 0,1 ml einer 24 Stunden alten Bouillonkultur gleicher Konzentration von Sh. flexneri 6889-Bakterien intraperitoneal infiziert. Die Wirkung der i. p. Infektion wurde an Hand der Mortalität und der durchschnittlichen Überlebenszeit geprüft.

II. Ergebnisse

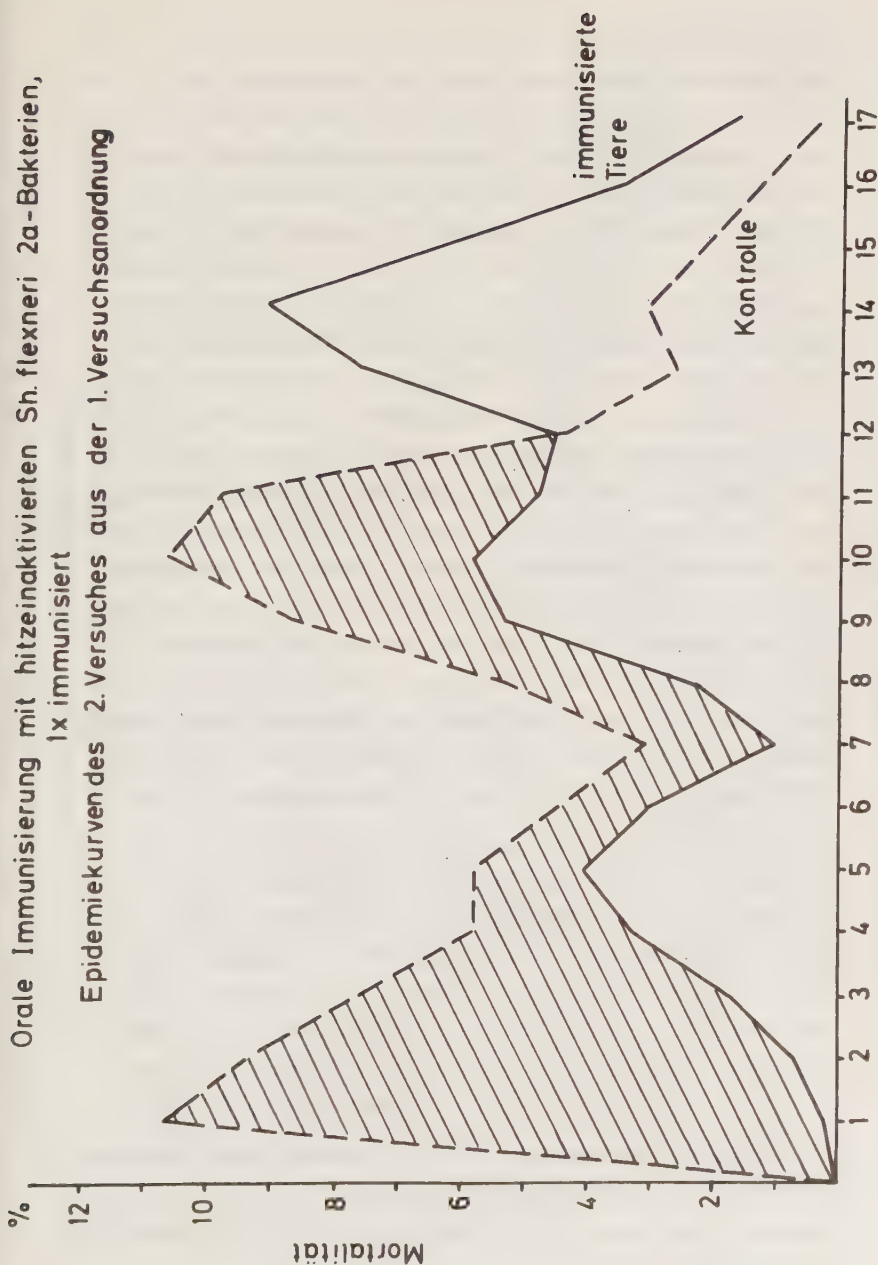
a) Versuchsanordnung mit einer Impfserie

Wir wählten für die Versuche die orale Immunisierung, um so bewußt den natürlichen Infektionsweg nachzuahmen und vornehmlich die Strukturen des Magen - Darmtraktes, die für einen Schutz bei lokalen Infektionen mit Dysenteriebakterien verantwortlich sind, zur Abwehr zu stimulieren. Hierfür war es notwendig, einen für weiße Mäuse pathogenen Stamm der Shigella-Gruppe zu finden. In Vorversuchen wurden die beiden Stämme Sh. sonnei 5254 und Sh. flexneri 2a 6889 in verschiedenen Konzentrationen auf ihre Pathogenität für Mäuse geprüft. Je 10 Mäuse wurden mit 0,1 ml einer 5-Stunden Kultur von 10^7 , 10^8 und 10^9 Keimen/1 ml i. p. infiziert. Hierbei wurde lediglich bei dem Flexner Stamm 2a Gruppennummer 6889 mit der Konzentration von 10^9 Keimen/ml eine Endmortalität von 80 % erreicht. Die Mäuse starben alle innerhalb der ersten 2 Tage nach der Infektion. Dieser Stamm wurde dann sowohl als Grundlage des Impfstoffes als auch zur späteren Infektion der Mäuse verwendet.

Im ersten Teil meiner Versuche untersuchte ich das Verhalten der weißen Mäuse nach einer i. p. Infektion von virulenten Shigella flexneri 2a-Bakterien. Besonders ausgeprägt ist der Verlauf der Mortalität im 2. Versuch zu sehen. An Hand der ersten graphischen Darstellung kann man das eigenartige Verhalten der Mäuse gegenüber einer i. p. Infektion mit Shigellen verfolgen (Abb. 1). Wie man aus der Epidemiekurve sieht, stirbt ein großer Teil der Mäuse schon in den ersten 24 Stunden als Folge der Infektion. Dann sinkt die Mortalität von 10,7 % stetig bis zum 7. Tag post infectionem auf 3,11 % ab, mit einem kleinen Plateau vom 4. bis 5. Tag. Am 7. Tag steigt die Mortalität wieder steil bis zu ihrem Maximum von 10,7 % am 10. Tag an, um dann endgültig bis zum 17. Tag p. i. stufenweise bis auf Werte von

Orale Immunisierung mit hitzeinaktivierten *Sh. flexneri* 2a-Bakterien,
1x immunisiert

Epidemiekurven des 2. Versuches aus der 1. Versuchsanordnung



Tage nach i.p. Infektion mit *Sh. flexneri* 2a

Abb. 1

0,49 % abzufallen.

Eigenartig ist dieser zweite Gipfel der Sterblichkeit am 10. Tag p.i.. Ob er eine Folge der Infektion ist oder auf andere Ursachen zurückzuführen ist, konnte durch meine zweite Versuchsanordnung geklärt werden und wird dort beschrieben.

Da dieser Gipfel bei allen anderen 5 Versuchen auch vorhanden ist, wenn auch in geringerem Maße, liegt die Vermutung nahe, daß er unmittelbar etwas mit der Reaktion der Mäuse auf die Infektion zu tun hat. Irgendwelche äußeren Einflüsse wie z.B. meteorologische, kosmische oder äußere toxische Beeinträchtigungen konnten nicht nachgewiesen werden, zumal die Versuche über einen längeren Zeitraum, von Anfang März bis Anfang Juli, liefen und somit bei den 6 einzelnen Versuchen verschiedene Bedingungen diesbezüglich herrschten. Es stellt sich bei den überlebenden Mäusen die Frage, ob diese eine nochmalige Infektion mit Shigellen auch überstehen würden. Wäre dies der Fall, so spräche das für eine schon vorhandene Immunität, die von den Mäusen vor der Infektion erworben sein mußte.

Wie schützt nun eine orale Impfung mit hitzeinaktivierten Shigella-Bakterien die Mäuse vor einer i.p. Infektion mit virulenten Bakterien, und wie wird der Verlauf der Epidemiekurve verändert?

Wie aus der über 17 Tage laufenden Epidemiekurve des zweiten Versuches (Abb. 2) besonders deutlich ersichtlich wird, fällt der erste Gipfel der Mortalität völlig weg. Hierbei können die Kurve für den Impfstoff, welcher bei 60° C hergestellt wurde und die Kurve des bei 100° C inaktivierten Impfstoffes zusammengelegt werden, da beide Verläufe ziemlich ähnlich sind. Daß aber doch ein gewisser Unterschied besteht, der hierbei aber nicht ins Gewicht fällt, wird weiter unten erwähnt werden.

Die Ergebnisse zeigen, daß der Schutz gegenüber einer Shigellen-Infektion, hervorgerufen durch eine orale Immunisierung, besonders in den ersten 3 bis 4 Tagen nach der i.p. Infektion sehr ausgeprägt ist.

Orale Immunisierung mit hitzeinaktivierten *Sh. flexneri* 2a-
Bakterien (Epidemiekurve)
(6 Versuche mit 858 Mäusen)

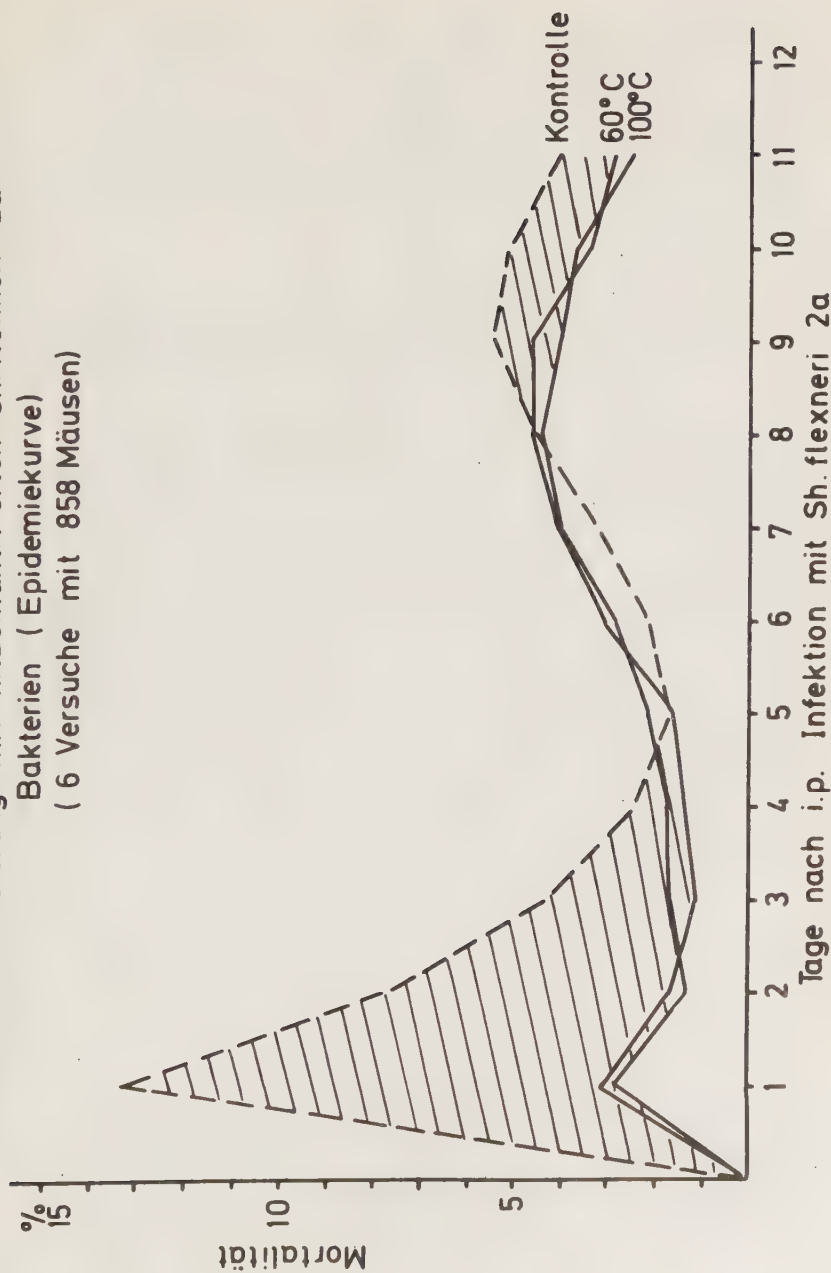


Abb. 2

Die Mortalität bei den folgenden Gipfeln am 5. und am 9. bis 10. Tag p.i. liegen noch wesentlich unter der der Kontrolltiere, so daß man auch hier noch von einem verhältnismäßig hohem Schutz durch die orale Impfung sprechen kann. Hierbei ist bemerkenswert, daß gerade das zweite Maximum der Mortalität am 10. Tag p.i. der Kontrolltiere um etwa die Hälfte gesenkt werden konnte.

Auch in der Zusammenfassung aller Versuche bei der Epidemiekurve in Abb. 2 fällt auf, daß sowohl bei den Kontrolltieren, als auch bei den geimpften ein Wiederanstieg der Mortalität vom 7. bis 10. Tag zu verzeichnen ist, was auch für eine spezifische Antwort des Mäuseorganismus auf einen Kontakt mit Shigellen und ihren Antigenen spricht, höchstwahrscheinlich unabhängig von äußeren Einflüssen. Die Wirkung der Immunisierung beim 2. Gipfel ist in der Summenkurve nicht so deutlich ausgeprägt wie der ganz deutliche Schutz in den ersten vier Tagen. Um diesen Schutz deutlicher hervorzuheben, kann man einmal das Integral unter der Kurve der Kontrolltiere zwischen der Kurve der geimpften Tiere als Parameter ansehen. Diese Berechnung wäre aber sehr schwierig, da hierzu erst die genaue mathematische Gleichung der Kurve ermittelt werden müßte. Man greift daher lieber zu dem sogenannten Wirkungsindex (WI), der durch folgende Formel

$$WI = \frac{(b-a) \cdot 100}{b}$$

errechnet wird. Hierbei bezeichnet

b = die Mortalität der nicht geimpften Tiere

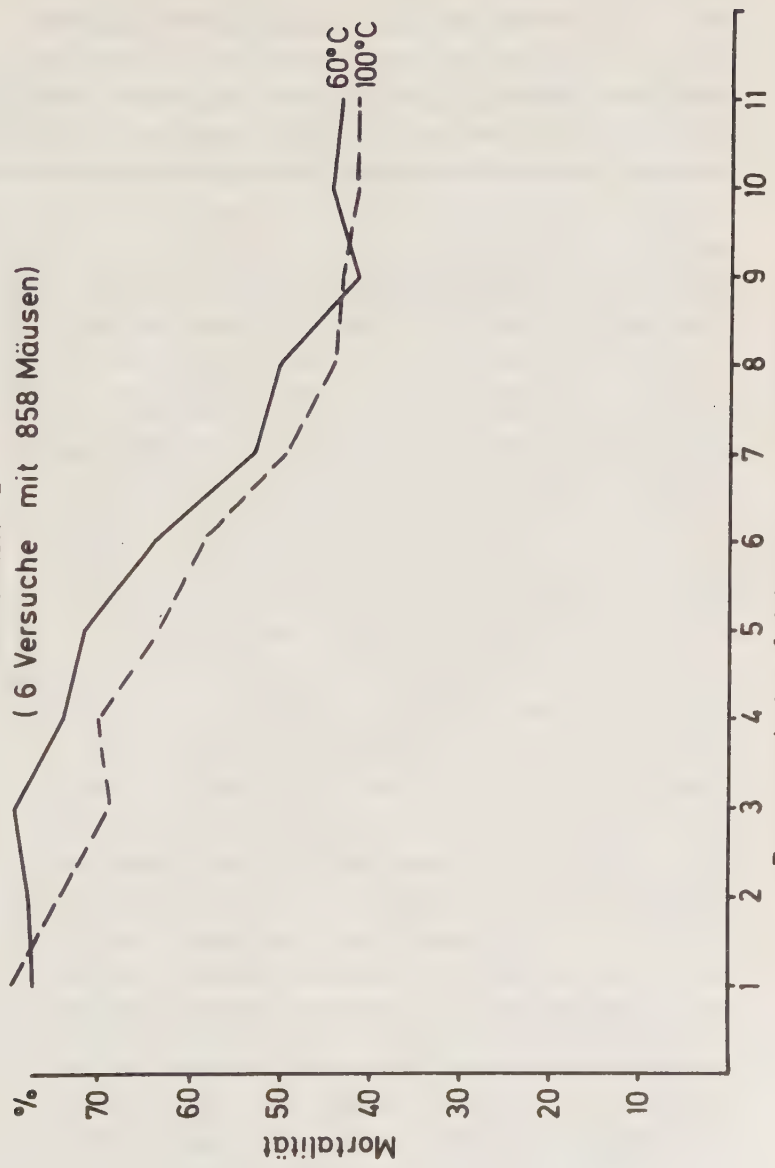
a = die Mortalität der geimpften Tiere.

Wenn man die erhaltenen Werte wieder graphisch aufzeichnet, so sieht man, wie im Laufe der Zeit der Schutz der Impfung abnimmt (Abb. 3). Während der Schutz der Immunisierung innerhalb der ersten 4 Tage ziemlich konstant bleibt, bemerkt

Wirkungsindex bei oraler Immunisierung mit hitzeinaktivierten

Sh. flexneri 2a

(6 Versuche mit 858 Mäusen)



Tage nach i.p. Infektion mit Sh. flexneri 2a

Abb. 3

man dann einen deutlichen Abfall, der am 4. Tag p.i. beginnt. Von 78,75 % durchschnittlicher Wirksamkeit beider Impfstoffe am 1. Tag p.i. sinkt der Index innerhalb von 11 Tagen auf Werte von 42,0 % bzw. 43,9 % ab, wobei die stärkste Senkung am 5. bis 9. Tag beobachtet wird. Dabei verlaufen die Kurven der bei 60° C und 100° C inaktivierten Impfstoffe fast gleich, so daß ein wesentlicher Unterschied nicht festgestellt werden kann.

Betrachten wir die Ergebnisse nur in dem Zeitraum der ersten 6 Tage p.i., so sehen wir bei Versuch 6 sowohl bei dem 60° C als auch bei dem 100° C-Impfstoff einen Wirkungsindex von 100 %.

Aber man kann für die Wirksamkeit der Impfung noch einen anderen Maßstab wählen, nämlich die mittlere Überlebenszeit der Mäuse bei den einzelnen Versuchsanordnungen. Hierbei ergab sich für die Kontrolltiere eine mittlere Überlebenszeit von 5,2 Tagen, gegenüber 6,6 Tagen für die durch den 100° C-Impfstoff behandelten Mäusen und 6,9 Tage für die mit dem 60° C-Impfstoff immunisierten Tiere. Die Lebenszeit war um 1,4 bzw. 1,7 Tage verlängert. Im 2. Versuch der 1. Versuchsanordnung stieg die Mortalität vom 12. Tag p.i. bei den geimpften Tieren an; das Maximum mit einem Wert von 9,17 % wurde am 14. Tag p.i. erreicht, und schließlich fällt die Kurve bis zum 17. Tag steil ab, wie man aus der Abb. 1 ersehen kann. Ich glaubte hier zunächst nicht an einen direkten Zusammenhang zwischen der Shigellose und der Mortalität der Mäuse. Die Prüfung, ob ein Zusammenhang zwischen der Infektion mit Shigellen und der Mortalität der Mäuse bestünde, geschieht in der 2. Versuchsanordnung und wird dort erläutert werden.

Mein besonderes Interesse war in allen Versuchen auf die Frage gerichtet, wie eine orale Impfung die Tiere gegen eine akute Infektion zu schützen vermag. Aus diesem Grunde wurden die statistischen Werte von 6 Versuchsreihen mit insgesamt 858 Mäusen in der ersten Tabelle zusammengefaßt. (Tab. I a).

Die Werte gelten für den 11. Tag post infectionem mit virulenten Sh. flexneri 2a-Bakterien.

Nr. des Versuches	1	2	3	4	5	6	Summe
60° C Vaccine							
Gesamtzahl	48	48	42	47	49	49	283
Gestorben	8	17	24	25	8	6	88
% Mortalität	16,67	35,42	57,14	53,19	16,32	12,24	31,10
100° C Vaccine							
Gesamtzahl	42	50	43	44	48	49	276
Gestorben	3	17	19	28	11	13	91
% Mortalität	7,14	34,0	44,18	63,63	22,91	16,32	32,97
Kontrolle							
Gesamtzahl	47	56	48	51	50	47	299
Gestorben	24	47	25	24	20	17	157
% Mortalität	51,06	83,94	52,09	47,05	40,0	36,17	52,51

Tabelle I a

In der Summen-Kurve wurde die Mortalität über der Zeit (Tage nach der Infektion) aufgetragen und das Ergebnis der Versuche eingezeichnet (Abb. 4).

Wie man sieht, senken beide Impfstoffe über 11 Tage beobachtet die Mortalität im Durchschnitt um 20 %, verglichen mit der der Kontrolltiere. Die Abnahme der Mortalität der Mäuse für den 11. Tag post infektionem mit virulenten *Sh. flexneri* 2a-Bakterien von 52,51 % bei den Kontrollen auf 32,97 % bei den mit dem 100° C-Impfstoff immunisierten Tiere und auf 31,10 % bei den Mäusen, die mit dem 60° C-Impfstoff geimpft wurden, ist statistisch gesichert. Die beobachtete Differenz der Endmortalität (11. Tag nach i. p. Infektion) liegt bei dem 60° C-Impfstoff bei 21,41 %. Die größtzulässige Zufallsdifferenz D_z ergibt sich nach den Tabellen von KOLLER (90) mit 12,0 %. Damit liegt die Echtheit der Differenz mit 1,78 über 1. Bei dem 100° C-Impfstoff ergibt sich dementsprechend eine D_b von 19,54 %, eine D_z von 12,0 % und daraus eine Echtheit der Werte von 1,63. (Tab. I b).

Wie aus den vorhergehenden Darstellungen schon ersichtlich war, verlaufen auch hier die Kurven der beiden Impfstoffe sehr ähnlich. Die geringe Abweichung könnte zufälliger Natur sein. Daraus könnte man schließen, daß sowohl ein bei 100° C und ein bei 60° C inaktivierter Impfstoff gleich günstig und gleichwertig ist. Wie die Erfahrung lehrt, ist dieses aber nicht der Fall, was ich in der Diskussion erläutern werde.

Der schützende Effekt der Impfungen war aber nicht an allen Tagen gleich. Die größte Wirksamkeit trat am 3. bis 5. Tag auf, an dem der Schutz der geimpften Tiere die Hälfte, verglichen mit den Kontrolltieren, betrug. Danach steigt die Mortalität der immunisierten Tiere stärker als die der Kontrolltiere an, um auf ein Minimum am 7. Tag p. i. von 16,29 % bzw. 17,67 % gegenüber 32,95 % der Kontrollen abzusinken. Beide Kurven (die der Kontrolltiere und die Summenkurve der geimpften Tiere) divergieren wieder ab 9. Tag p. i., wobei sie am 11. Tag p. i. die gleiche Größe des Schutzes erreichen wie vom 3. bis 5. Tag p. i.

Orale Immunisierung mit hitzeinaktivierten *Sh. flexneri* 2a-Bakterien,
Summenkurve
(6 Versuche mit 858 Mäusen)

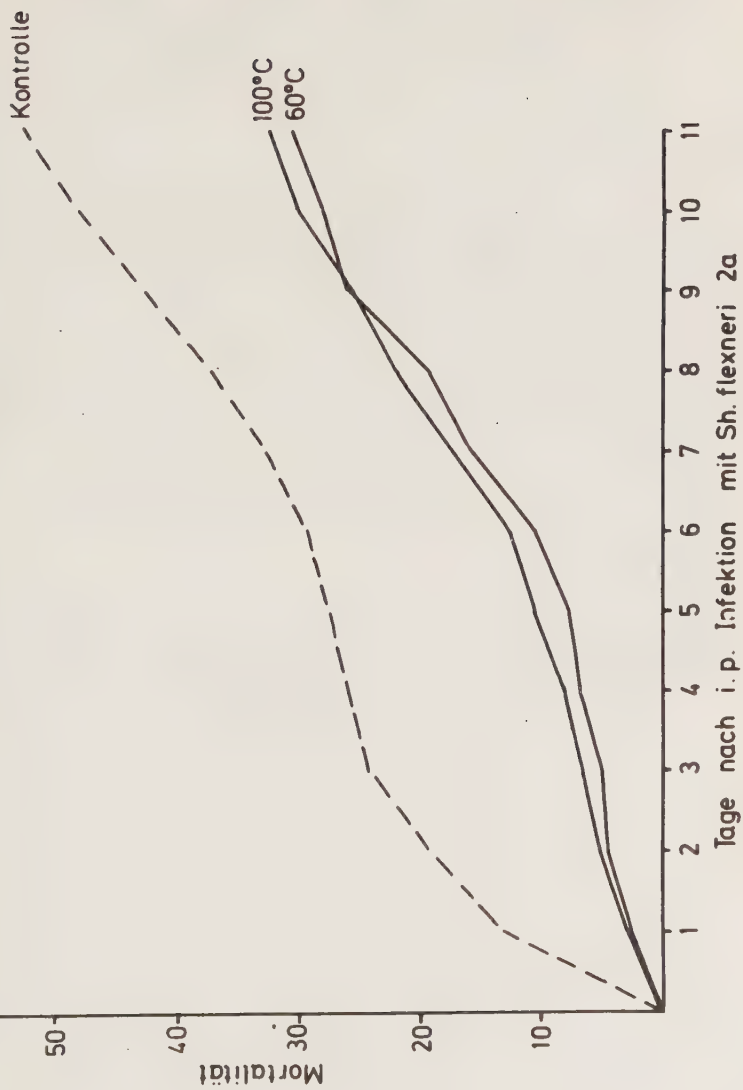


Abb. 4

1. Versuchsanordnung

Die Werte gelten für den 11. Tag post infektionem mit
virulenten Sh. flexneri 2a-Bakterien

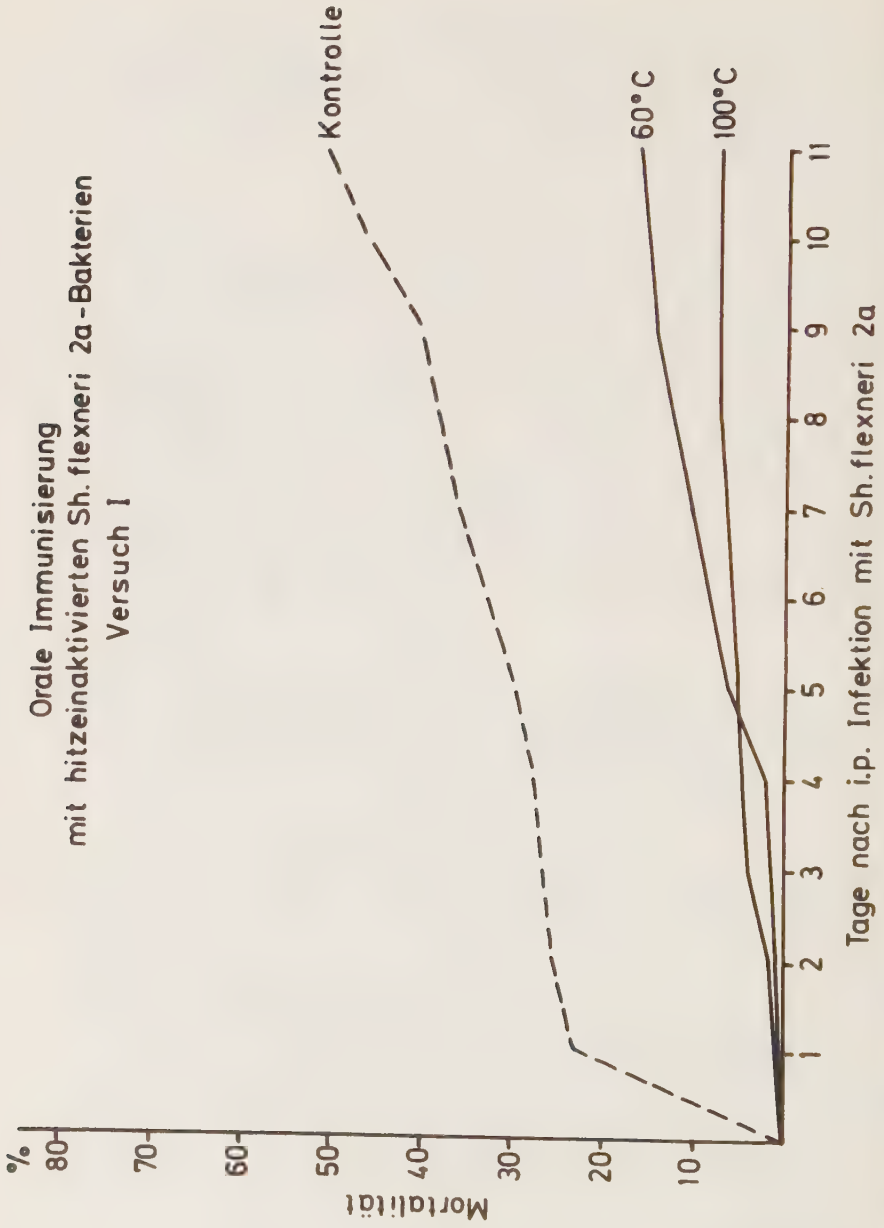
Versuch	60° C-Impfstoff	100° C-Impfstoff	Kontrollen
W I % Wirkungsindex	40,7	39,99	--
mittlere Über- lebenszeit (Tage)	6,9	6,6	5,2
beobachtete Differenz = Db %	21,41	19,54	--
größt zulässige Differenz = Dz %	12,0	12,0	--
Echtheitsgrad der Diff. $E = \frac{Db}{Dz}$	1,78	1,63	--

Die besten Ergebnisse zeitigten wir im 1. Versuch (Abb. 5), wobei bei dem 100° C-Impfstoff nur 7,1 % der Mäuse, bei dem 60° C-Impfstoff 16,67 % nach 11 Tagen Beobachtungszeit starben. Im Gegensatz dazu betrug die Endmortalität bei den Kontrollen 51,06 %, was einen Unterschied von durchschnittlich 39,18 % ausmacht. Dieser Wert ist mit einer Echtheit der Differenz von $E = 1,38$ signifikant und verdeutlicht den ausgezeichneten Wert der oralen Immunisierung. Aber auch der Unterschied in der Sterbeziffer der beiden Impfstoffe ist interessant: gibt er doch vielleicht einen deutlichen Hinweis auf die für den 100° C-Impfstoff stärkere Immunisierungswirkung, die sich auch besonders nach längerer Zeit bemerkbar macht. Während die Sterblichkeit bei den mit dem 60° C-Impfstoff behandelten Mäusen stetig vom 4. bis 11. Tag ansteigt, verläuft die Kurve des 100° C-Impfstoffes vom 3. bis 11. Tag ziemlich gleichmäßig, ohne eine wesentliche Steigerung der Mortalität in diesem Zeitraum aufzuweisen.

b) 2. Versuchsanordnung mit 2 Impfserien sowie spezifischen
und unspezifischen Impfstoffen

Der zweite Teil meiner Arbeit befaßt sich mit den Vorschlägen zu den bisherigen Versuchen, die anlässlich eines Vortrages von Herrn Prof. Dr. med. H. RAETTIG auf dem Symposium on Biology of Shigella und Klebsiella Bacilli in Breslau am 9.9.1967 gemacht wurden. Danach sollten nach der Infektion die geimpften Tiere noch einmal ab 5. Tag p.i. für 5 Tage oral weiter immunisiert werden, um dadurch den so schnell nachlassenden Schutz zu verstärken und die hohe Mortalität in der Spätzeit zu verhindern. Zweitens sollte eine weitere Gruppe zu den laufenden Versuchen hinzukommen, in der die Mäuse mit lebenden Ruhrbakterien desselben Stammes und desselben Titers oral immunisiert werden.

Weiter prüften wir in Vorversuchen die Pathogenität der ver-



schiedenen E-Ruhr-Stämme an weißen Mäusen. Wir untersuchten die Stämme 8073, 7790, 7802, 5257, 7460, 8063, 7887, 7980 und den von Affen isolierten Stamm 7886.

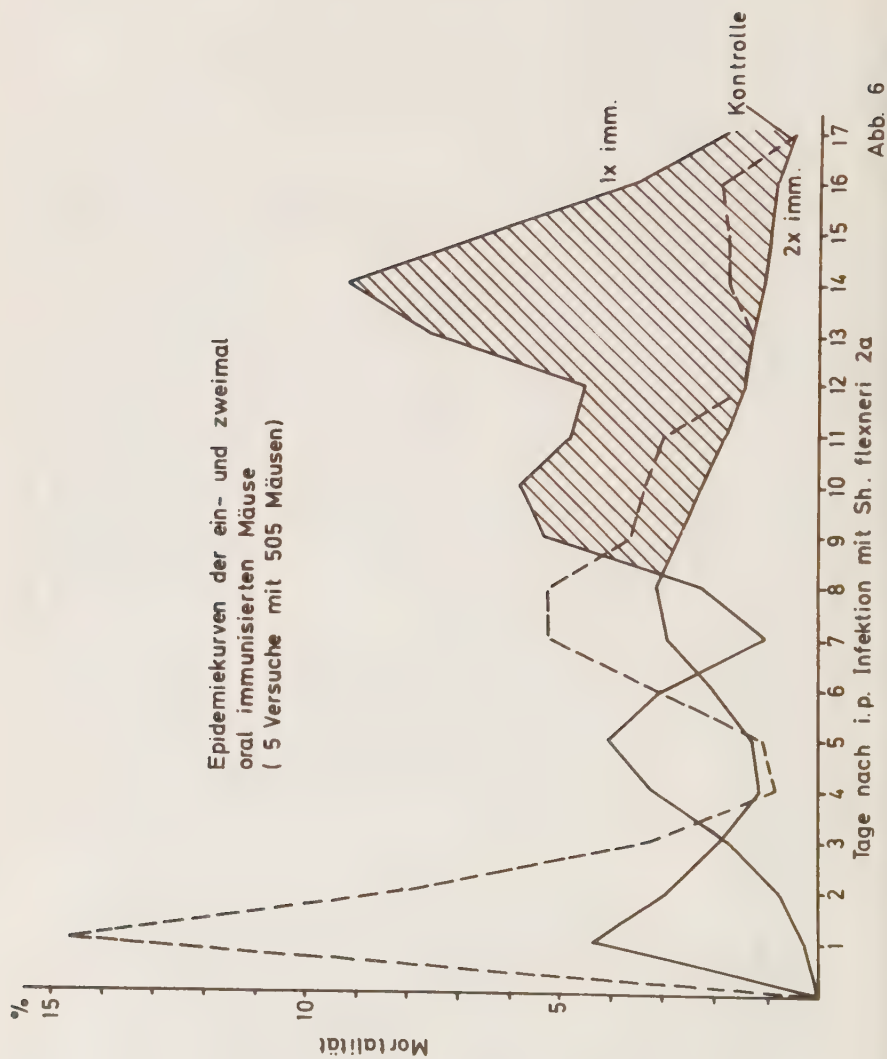
Davon verursachten lediglich die Stämme 8073, 7460 und 8063 eine Mortalität bis zu 90 % bei den Mäusen. Wir wählten für die Impfstoffherstellung den E-Ruhr-Stamm 8073 mit einem Titer von $1,5 \times 10^8$ Keimen/ml.

Die Bakterien des Stammes 7886 waren in höchstem Maße pathogen für die Mäuse, welche alle am 1. Tag nach der Infektion starben, also eine Mortalität von 100 % erreichten. Dieses Ergebnis war für unsere Versuche nicht so günstig, da bei einer 100 % Mortalität die Möglichkeit bestand, daß entweder die Mäusepopulation schon vor dem Versuch krank war, oder aber, daß bei dieser hohen Pathogenität die krankmachende Wirkung die Immunisierung durchbräche.

Als polyvalenten Impfstoff benutzten wir ein von den Behringwerken hergestelltes Antigengemisch. Infiziert wurden alle Tiere mit dem gleichen Stamm Flexner 2a 6889 0,1 ml intra/peritoneal wie in den ersten Versuchsreihen.

Anhand dieser Versuche prüften wir die schützende Wirkung gegenüber einer Infektion mit virulenten Shigellen mit spezifischen und unspezifischen Impfstoffen. Gemäß den Vorschlägen, die ich oben erwähnte, wurden insgesamt 203 Mäuse in 4 Versuchsreihen 5 Tage lang vom 5. Tag p.i. an noch einmal oral geimpft.

In der Abb. 6 wurden die Ergebnisse der Versuche (Tab. 2) graphisch als Epidemiekurven, also die Mortalität der Kontrolltiere, der 1 x und 2 x immunisierten Tiere, an den einzelnen Tagen aufgetragen. Hierbei fällt auf, daß die Mortalitätskurve für die Kontrolltiere in diesem Versuch sehr ähnlich der aus der ersten Versuchsreihe ist, wie man aus der vergleichenden Betrachtung mit der Abb. 1 sieht. Gewisse Unterschiede sind aber doch erkennbar. Während der erste Mortalitätsgipfel in Abb. 1 am 1. Tag nur 10,7 % beträgt und langsam bis zum 7. Tag



Ergebnisse des 2. Versuches der 1. Versuchsanordnung
und 7. Versuches der 2. Versuchsanordnung

Versuch	2. Versuch der 1. Versuchsanord. 1 x imm.	Kontrollen	Versuche der 2. Versuchsanord. 2 x imm.	Kontrollen
Zahl der Mäuse	98	56	203	204
gestorb. Mäuse	65	53	67	122
Summe				
Mortalität in %	66,3	94,6	33,0	59,8
1.	--	6	9	30
2.	1	5	5	15
3.	1	5	5	6
4.	4	2	1	--
5.	4	4	3	1
6.	4	3	4	7
7.	--	--	6	11
8.	--	4	8	14
9.	9	4	4	4
10.	3	6	6	8
11.	8	8	3	8
12.	--	--	3	1
13.	10	2	3	2
14.	10	2	2	6
15.	6	1	2	1
16.	3	1	2	7
17.	2	--	1	1

mit einem Plateau am 4. bis 5. Tag abfällt, steigt die Kurve der 2. Versuchsanordnung steil am ersten Tag p.i. bis auf 14,7 % an, um wieder rasch abzufallen und am 4. Tag ein Minimum zu erreichen, das erst wieder zwischen dem 16. und 17. Tag auftritt. Der 2. Anstieg der Mortalität in der ersten Versuchsanordnung beginnt am 7. Tag und zeitigt am 10. Tag genauso hohe Werte wie am 1. Tag mit einer breiten Basis vom 7. bis zum 13. Tag, um schließlich bis zum 17. Tag stetig bis auf Werte von 0,49 % abzufallen. Ganz ähnlich verhält sich die Mortalität der 2. Versuchsreihe. Hierbei werden aber nicht so ausgeprägt hohe Werte gefunden wie in Abb. 1. Außerdem beginnt der Mortalitätsanstieg 2 Tage früher. Er erreicht mit einem 2 Tage-Plateau von 5,29 % seinen 2. Gipfel, dessen Basis auch 6 Tage beträgt, aber im ganzen etwa 10 % niedriger liegt als der der Vergleichskurve.

Diese verhältnismäßig niedrigen Werte könnten mit der hohen Sterblichkeit der Mäuse am 1. Tage zusammenhängen; wichtiger sind hierbei aber nicht die absoluten Werte, sondern vielmehr der Nachweis der Übereinstimmung anhand der Ähnlichkeit beider graphischen Darstellungen, im epidemiologischen Verhalten der Mäuse gegenüber einer i.p. Infektion mit virulenten Shigellen. Diese bemerkenswerte Tatsache hebt nun noch deutlicher die Wirksamkeit einer oralen Immunisierung mit Impfstoffen hervor, da der Fortfall des 1. und 2. Mortalitätsgipfels bei beiden Versuchsanordnungen nicht zufälliger Natur sein kann.

Kommen wir nun auf die Frage zurück, ob sich der sehr hohe Sterblichkeitsgipfel am 14. Tage mit einer Basis von 4 Tagen bei den einmal immunisierten Tieren durch eine 2. Impfung verhindern läßt. In der Abb. 6 trug ich zu diesem Zweck sowohl die Epidemiekurve des 2. Versuches aus der ersten Versuchsanordnung und die entsprechende Graphik aus den letzten Versuchen mit den Mäusen auf, die am 5. Tag noch einmal für 5 Tage mit dem gleichen Impfstoff, der in den ersten Versuchen

verwendet wurde, oral immunisiert wurden.

Hierbei verlaufen beide Kurven bis zum 8. Tag zwar nicht gleich, aber legt man die Mittelwerte beider Kurven zugrunde, so sieht man, daß die Wirkung beider Impfungen ganz ähnlich ist und sich minimal von einander unterscheiden. Dagegen wird der Vorteil einer 2. Immunisierung vom 9. Tag an ganz deutlich.

Die Mortalität der zweimal immunisierten Tiere erreicht am 8. Tag ihr Maximum mit einer Tagessterblichkeit von 3,19 % und fällt dann stetig bis zum 17. Tag bis auf Werte um 0,49 % ab, ohne im ganzen Verlauf über 9 Tage irgendeinen Gipfel oder ein Plateau aufzuweisen. Zum Nachweis der Wirksamkeit einer nochmaligen Impfung errechnete ich, ähnlich wie beim Wirkungsindex, die Mortaliitätsdifferenz der einmal und zweimal geimpften Tiere an den einzelnen Tagen.

In der Abb. 7 trug ich die Wirkung der 2. Impfung in Prozenten auf der Ordinate und die Tage nach der i. p. Infektion mit virulenten Shigellen auf der Abzisse auf. Da nur die letzten 9 Tage für diesen Versuch ausschlaggebend waren, fängt die Kurve erst am 9. Tag p. i. mit einer Wirksamkeit von 49,6 % an. Sie steigt bis zum Wirkungsmaximum am 14. Tag p. i. auf Werte von 88,0 % an und fällt dann langsam wieder bis zum 17. Tag p. i. bis auf 72,2 % ab.

Für diesen Versuch wurden 407 Mäuse verwendet. Während bei den Kontrollen mit 204 Tieren 122 starben, was einer Mortalität von 59,9 % entspricht, betrug sie bei den geimpften 203 Tieren nur 33 % (54 Tiere). Dem stehen 66,3 % Mortalität aus dem 2. Versuch der ersten Versuchsanordnung mit nur einmal geimpften Mäusen gegenüber. Auch diese Werte sind statistisch gesichert und zeigen mit $E = 1,8$ die Echtheit der Differenz an. Die Impfung schützte die Tiere, die zweimal immunisiert wurden, gut um die Hälfte mehr, als die nur einmal geimpften Mäuse. Errechnet man den Wirkungsindex für die Summe der Sterbefälle an den einzelnen Tagen beider Gruppen und stellt

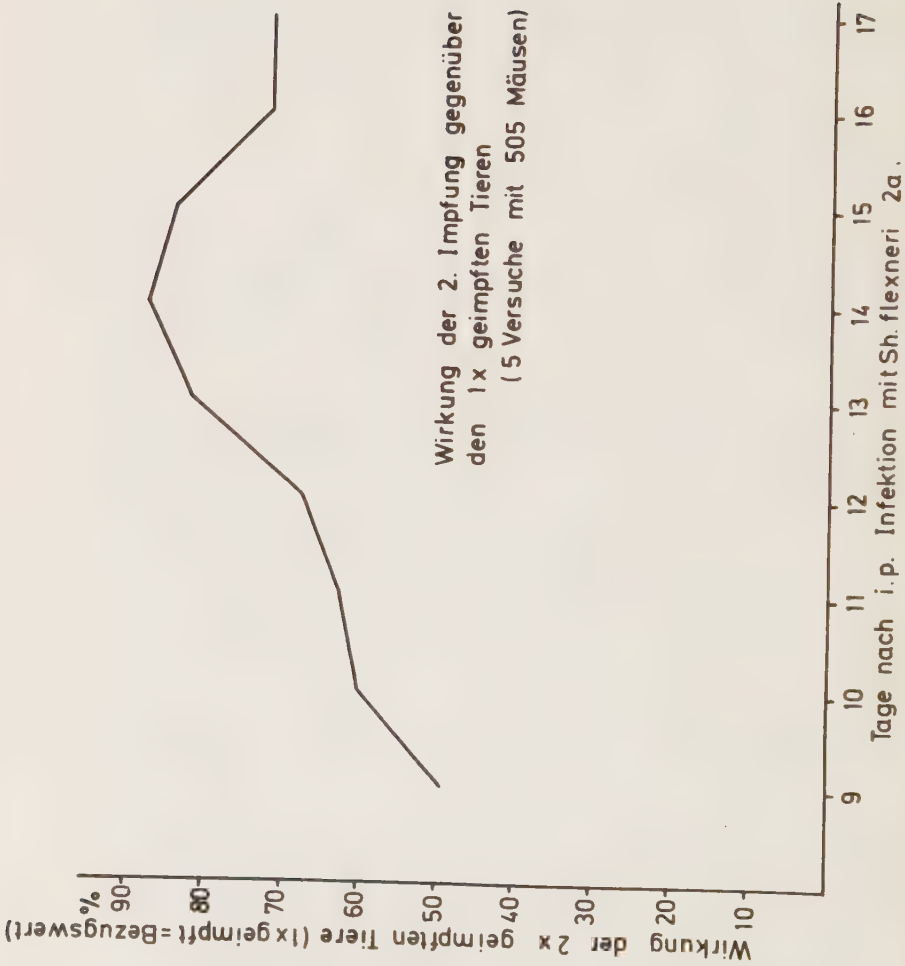


Abb. 7

die sich ergebenden Werte graphisch dar, so erhält man die Abbildung 8.

Hierbei nimmt der Wirkungsindex für die einmal immunisierten Tiere im Laufe der 17 Beobachtungstage von 100 % Impferfolg am ersten Tag bis auf negative Werte in den letzten 3 Tagen ab. Der tiefste Wert von -9,80 % wird am 17. Tag p.i. erzielt. Vom 6. bis 8. Tag ist ein geringer Anstieg der Wirksamkeit zu verzeichnen, der mit etwa 4 % aber nicht aussagekräftig ist. Dagegen verhält sich der Wirkungsindex der zweimal immunisierten Tiere wesentlich konstanter. Obwohl der Wirkungsindex in den ersten 9 Tagen p.i. nicht ganz so hoch ist, wie der der ersten Versuchsreihen, er weist nur Werte von 70 % - 50 % in diesem Zeitraum auf, verläuft die Kurve dann aber vom 9. Tag an bis zum 17. Tag mit einer bestechenden Konstanz der Werte, die um 45 % liegen, ohne eine größere Differenz als 3 % Abweichung aufzuzeigen.

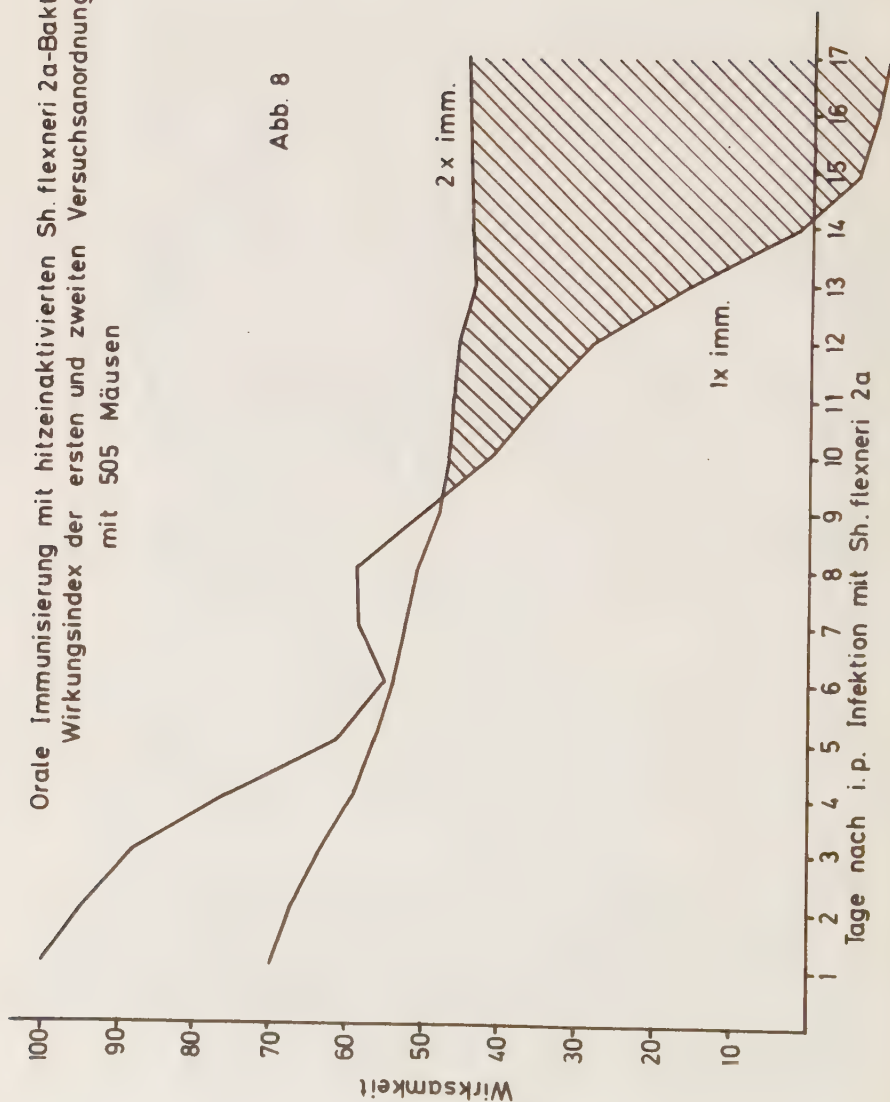
Zwischen dem 9. und 10. Tag schneiden sich beide Kurven. Der schraffierte Teil gibt hier als Fläche wiederum den Erfolg der zweimaligen Impfung gegenüber der einmaligen wieder.

Kommen wir zum 2. Vorschlag, der in Breslau gemacht wurde, nämlich mit lebenden Ruhrbakterien zu immunisieren. Wir verbanden diesen Gedanken mit der Prüfung, wie weit Impfstoffe spezifischer und unspezifischer Antigenität oral gegeben, weiße Mäuse gegen eine nachfolgende i.p. Infektion mit *Shigella Flexneri* 2a zu schützen vermögen.

Hierfür verwendeten wir einmal vermehrungsfähige *Flexner* 2a-Bakterien zur hochspezifischen Immunisierung der Tiere; dann den in den vorigen Versuchen angewandten Impfstoff aus hitzeinaktivierten *Flexner* 2a-Bakterien, und als unspezifischen Impfstoff den E-Ruhr Stamm 8073, den wir wie erwähnt in Vorversuchen auswählten und 5 Minuten bei 100° C inaktivierten und schließlich einen polyvalenten Impfstoff der Behringwerke mit 8 verschiedenen Stämmen. 1657 weiße Mäuse wurden insge-

Orale Immunisierung mit hitzeinaktivierten *Sh. flexneri* 2a-Bakterien
Wirkungsindex der ersten und zweiten Versuchsanordnung
mit 505 Mäusen

Abb. 8



samt jeweils mit den verschiedenen Impfstoffen 10 mal oral gefüttert und 10 Tage nach der letzten, oralen Gabe i.p. mit virulenten Flexner 2a-Bakterien mit dem Titer von 10^9 / ml infiziert. In Abb. 9 sind die Ergebnisse dieser Versuche graphisch aufgetragen worden.

Danach vermögen alle Impfstoffe, ob spezifischer oder unspezifischer Natur, die Tiere vor einer i.p. Infektion zu schützen, allerdings ist der Unterschied in der Wirkung der einzelnen Impfstoffe beträchtlich.

Es zeichnen sich deutlich zwei Gruppen in der Wirksamkeit gegenüber einer i.p. Infektion ab. Einmal die Gruppe der unspezifischen Impfstoffe, also der E-Ruhr Stamm und der Behring-Impfstoff, die jeweils mit 43,91 % und 41,99 % Mortalität am 5. Tag p.i. fast so hoch liegen, wie die Kontrollen mit 48,6 % und die andere Gruppe mit den vermehrungsfähigen Flexner 2a-Bakterien (Titer 10^9 / ml) und den hitzeinaktivierten Bakterien des gleichen Stammes. Hier lag die Mortalität einmal bei 11,23 %, das andere Mal bei 23,38 %. Die Differenz der beiden Gruppen beträgt im Durchschnitt ca. 25 % Mortalitätsminderung durch die spezifischen Impfstoffe gegenüber den unspezifischen. Dieser Unterschied macht sich schon einen Tag nach der i.p. Infektion bemerkbar, an dem die Mortalitätsdifferenz ca. 21 % beträgt.

Während bei dem E-Ruhr-Impfstoff und dem Behring-Impfstoff keine wesentliche Abweichung in ihrem Schutz gegenüber einer i.p. Infektion zu verzeichnen ist, weichen die beiden spezifischen Impfstoffe noch erheblich von einander ab. Der weitaus größte Schutz wurde mit den vermehrungsfähigen Flexner 2a-Bakterien erreicht. Innerhalb von 5 Tagen stieg die Mortalität nur von 4,49 % am ersten Tag auf 11,23 % am 5. Tag. Dieses bedeutet eine Senkung der Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe um 37,37 %. Bei dem hitzeinaktivierten Flexner 2a-Impfstoff stieg die Sterblichkeit hingegen von 11,02 % auf 23,38 % im gleichen Zeitraum.

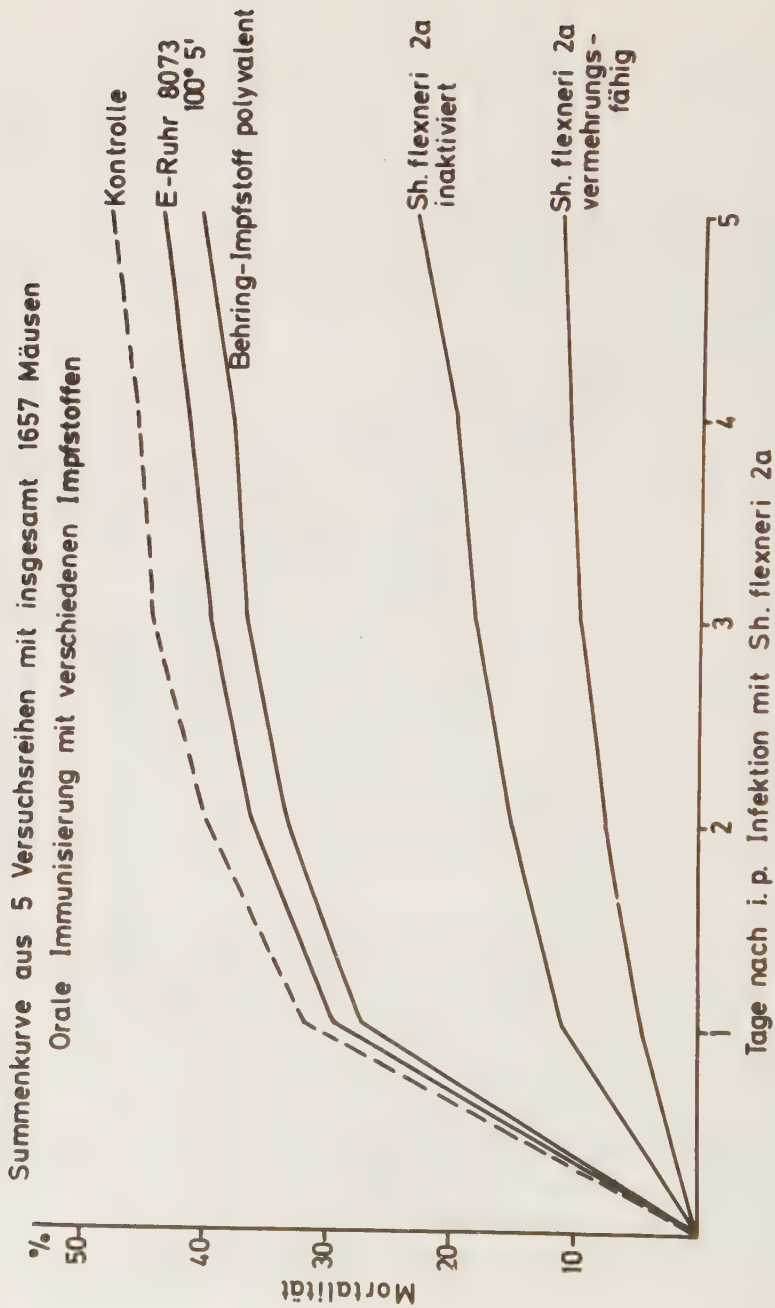


Abb. 9

Der geringe Impferfolg der unspezifischen Impfstoffe ist statistisch nicht gesichert. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich wird, liegt die Echtheit der Differenzen sowohl bei dem E-Ruhr-Stamm mit $E = 0,43 \%$ als auch bei dem Behring-Impfstoff mit $0,60 \%$ unter 1. Dagegen ist die Wirksamkeit des inaktivierten Flexner-Impfstoffes und des vermehrungsfähigen Flexner-Bakterien enthaltenden Impfstoffes im hohem Maße signifikant.

Der erste Impfstoff erreicht eine Echtheit von $E = 2,55 \%$, während die des zweiten Impfstoffes sogar eine Echtheit der Differenz von 3,46 aufweist. Eine wichtige Aussage der Tabelle ergibt der Vergleich zwischen den Endmortalitäten (hier der 5. Tag p.i.) der spezifisch und unspezifisch geimpften Tiere, um die Frage zu beantworten, um wieviel mehr die spezifische Immunisierung leistet als die unspezifische. Hierfür verwendete ich den sogenannten Leistungsindex L , wobei

$$L = \frac{\text{Endmortalität der unspezifisch Geimpften}}{\text{Endmortalität der spezifisch Geimpften}} \times 100$$

ist.

Liegt zum Beispiel die Endmortalität der unspezifisch Geimpften unter der der spezifisch Geimpften, ergibt sich ein Wert, der unter 100 liegt, verhält es sich umgekehrt, so liegt er über 100. In meinem letzten Versuch ergibt sich ein durchschnittlicher Leistungsindex von $L = 248$. Wenn ich die Wirkung der unspezifischen Impfung = 100 setze, so ergibt die spezifische Immunisierung einen 2,48 mal so starken Schutz gegenüber einer i.p. Infektion mit virulenten *Sh. flexneri* 2a-Bakterien.

Einen guten Anhaltspunkt für die Wirkung der Impfungen gibt auch die mittlere Überlebenszeit der Mäuse bei den einzelnen Versuchen. Hier beträgt sie bei der E-Ruhr 1,65 Tage, bei dem Behring-Impfstoff 1,73 Tage und bei den beiden spezifischen Impfstoffen 2,29 und 2,41 Tage gegenüber den Kontrollen mit 1,63 Tagen.

Es wird also das Leben der mit den spezifischen Impfstoffen

Zusammenfassung der Ergebnisse aus der 2. Versuchsanordnung,
bezogen auf den 5. Tag post infektionem mit virulenten Sh. flexneri 2a-Bakterien.

Impfstoff	E-Ruhr	Behring-Impf.	inakt. Sh. flexneri 2a-Bakterien	vermehr. Sh. flexneri 2a-Bakt.	Kontrollen	Summe
Zahl der Mäuse	378	369	372	178	360	1657
Gestorb. Mäuse	166	155	86	20	175	602
Mortalität %	43,9	42,0	23,1	11,23	48,6	--
Durchschn. Überlebenszeit (Tage)	1,65	1,73	2,29	2,41	1,63	--
Wirkungsindex %	9,7	13,6	52,4	76,7	--	--
Beobacht. Diff. D _b	4,7	6,6	25,5	37,4	--	--
Größe zu- läss. Diff. D _z	11,0	11,0	10,0	10,8	--	--
Echtheitsgrad $E = \frac{D_b}{D_z}$	0,43	0,60	2,55	3,46	--	--

immunisierten Tieren fast um einen Tag verlängert. In Tabelle 3 wurden alle sich aus diesen Versuchen ergebenden Werte noch einmal gemeinsam zusammengefaßt.

III. Diskussion

Schon 1905 beschäftigten sich GABRITSCHESKY (54-55), ZEITLING (54) und SHIGA (145) mit der oralen Immunisierung gegen die Dysenterie. Hierbei erprobte ZEITLING einen hitze-inaktivierten Impfstoff sogar in Selbstversuchen auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit. In zahlreichen Tierversuchen und zum Teil großangelegten Feldversuchen an Menschen in den verschiedensten Teilen der Welt - wie aus meinem geschichtlichen Überblick hervorgeht - wurde die Wirksamkeit der oralen Impfung sowohl als praeventive als auch therapeutische Maßnahme erprobt und bestätigt. Die orale Immunisierung entwickelte sich besonders im französischsprachigem Raum, da sich hier die Phagocytenlehre METSCHNIKOFFS (105) als einflußreich erwies.

Er war der Ansicht, daß die Phagocyten, also bewegliche Blut- und Gewebezellen, primär für die lokale Immunität verantwortlich wären. Die humorale Reaktion wurde als sekundär und für die belastbare Immunität unwesentlich betrachtet.

Als Weiterentwicklung dieser Denkrichtung postulierte BESREDKA (11-27) die Theorie der lokalen Immunität als einen Gewöhnungszustand der empfänglichen Körperzellen, bei der Dysenterie also die Zellen des Darmes, an die Bakterien. Erst sekundär würden die Phagocyten tätig. Nicht mit der Immunität ursächlich verknüpft erschienen dann Antikörper. Danach könnte diese Arbeitsmethode also nicht mit dem Anstieg oder Abfall des Antikörper-Titers bewiesen werden. Vielmehr mußte der Impferfolg anhand von Belastungsversuchen an Versuchstieren und Morbiditätssenkung in Feldversuchen gemessen werden. Diese Versuche sind aber weit schwieriger und aufwendiger als

einfache Antikörperbestimmungen.

BESREDKA konnte seine Lehre von der lokalen Immunität nicht genügend experimentell untermauern und lehnte sehr einseitig eine allgemeine oder humorale Immunität ab. Demzufolge reichte sein Einfluß nur vereinzelt über den des französischen Raumes hinaus. Hier wurde peinlichst darauf geachtet, den Impferfolg möglichst mit den exakteren serologischen Methoden nachzuweisen. Man glaubt an einen direkten Zusammenhang zwischen Impferfolg und Antikörper-Titer im Serum, so daß dementsprechend nur die subkutane Impfmethode als wirksam angesehen wurde.

Diese Verabreichungsform gewährleistete allein, daß die geimpften Antigendosis voll zur Wirkung kam und einen maximalen Reiz zur Antikörper-Bildung setzte, der mit serologischen Methoden quantitativ gemessen werden konnte.

Diese Gründe mögen dazu geführt haben, daß die orale Immunisierung bei uns stiefmütterlich behandelt und sogar negiert wurde. Bis jüngst RAETTIG (126) allerdings am Beispiel der Typhus-schutzimpfung, die ausgezeichneten Erfolge der oralen Immunisierung nachwies und empfahl. Heute wissen wir, daß wir zwischen einer allgemeinen oder humoralen und einer lokalen Immunität unterscheiden müssen. Dabei spielen die Antikörper natürlich immer noch eine entscheidende Rolle. Aber nicht der Antikörper-Titer ist in erster Linie maßgebend, sondern vielmehr die Schnelligkeit und Menge der Antikörper-Bildung als immunologische Antwort auf einen Antigenreiz.

Diese Ansicht vertrat SOBERNHEIM (148) schon in den zwanziger Jahren, als er darauf hinwies, daß nicht der aktuelle Antikörper-Titer im strömenden Blut, sondern das Antikörper-Bildungsvermögen des immunen Organismus entscheidend sei. Hierbei werden bei der allgemeinen Immunität vornehmlich Serumantikörper gebildet, während bei der sogenannten lokalen Immunität zum Beispiel die Koproantikörper (81, 82) (136-138) bei der Dysenterie die entscheidende Rolle spielen. Aber nicht allein die Antikörper sind für eine Immunität verantwortlich. Man glaubt hier auch an Stoffe, die

wesentlich an der Abwehr des Körpers beteiligt sind und ähnlich dem Properdin beschaffen sein könnten. Allerdings ist die Diskussion über diese Probleme noch längst nicht beendet.

Sehr wichtig für die Untermauerung der Wirksamkeit oraler Impfungen war die Wiederentdeckung des sogenannten Herbsteffektes durch VOLKHEIMER (154-155), der die Persorption von Teilchen im Darm bis zu einer Größe von 30μ aufzeigt und damit die Möglichkeit der Darmresorption von Antigenen nicht mehr in Frage gestellt wird.

In jüngster Zeit konnte MEVES (106) nachweisen, daß radiomarkierte bakterielle Antigene nicht nur in großer Menge nach oraler Aufnahme im Magendarmtrakt resorbiert, sondern auch nach parenteraler Injektion wieder über Respirations- und Digestions-trakt sekretiert werden und im Mageninhalt erscheinen. Auf dem Weg über Resorption - Bluttransport - Sekretion und Wiederresorption - also in einem Kreislauf des Antigens - wird das Antigen in innigen Kontakt mit den immunkompetenten Zellen des Organismus gebracht. Dieses führt dann zwangsläufig zu einer allgemeinen nicht aber isolierten lokalen Immunität eines bestimmten Gewebes, wie BESREDKA es postulierte. Das schließt die Möglichkeit lokaler Abwehrmaßnahmen natürlich nicht aus, sondern ist vielmehr als Kombination beider alter Vorstellungen der Immunabwehr zu verstehen.

Damit sind auch die allerdings geringen Erfolge der s.c. Impfmethode bei der bakteriellen Ruhr erklärbar, die sonst völlig unverständlich wären und im Gegensatz zu der Pathophysiologie der Ruhr ständen. Die Ruhr als lokale Infektionskrankheit, deren Keime nicht ins Blut gelangen, im Sinne eines sogenannten Generalisationsstadiums, kann also nur durch eine lokale Immunität bekämpft werden. Warum schützt dann eine parenterale Impfung, die nur eine humorale Infektabwehr hervorruft? Diese Frage ist durch die oben erläuterten Erfahrungen jetzt erklärbar, denn auch nach parenteraler Zufuhr des Antigens wird ein Teil

sekretiert und damit oral wirksam.

Wenn aber bei parenteraler Gabe die Antigene auch in das Darmlumen sezerniert werden, wo liegt dann der Vorteil einer oralen Immunisierung? Obwohl eine gewisse Organotropie besteht und ein Kreislauf des Antigens vorhanden ist, gelangten auf diesem Wege doch nicht genügend viel Antigen bei parenteraler Gabe zum Wirkungsort und vermag so nicht einen entsprechenden Schutzwall aufzubauen. Wollte man auf diese Art einen immunologischen lokalen Schutz erreichen, brauchte man intolerable hohe Mengen Antigen dafür.

Die bei der s.c. Impfung entstehenden humoralen Antikörper sind nicht entscheidend wichtig für die immunologische Abwehr der Dysenterie. Bei den zyklischen Darminfektionen, zum Beispiel Typhus und Paratyphus dagegen, verhindern die Serumantikörper im Generalisationsstadium die Ausbreitung der Erreger und damit die Organmanifestation. Allerdings wird eine Infektion dadurch nicht verhindert; es kann auf diesem Wege die Morbidität nicht gesenkt werden. Diese kann eben nur durch einen Immunschutz erreicht werden, der mit seinen Hauptkräften am Ort des Eindringens der Organismen in den Körper wirksam wird.

Ein weiterer Schritt zur Klärung des zellulären Wirkungsmechanismus der oralen Impfung konnte RAETTIG (139) tun, als er erstmals den Nachweis von Reaginen in Dünndarmzellen und im Serum von Laboratoriumstieren, die 10 mal an aufeinanderfolgenden Tagen nichtvermehrungsfähige Vollantigene oral erhielten, 16 Tage nach der letzten oralen Gabe erbrachte. Diese Reagine konnten im Passiv-Kutan Anaphylaxe-Test (PCA) nachgewiesen werden.

Abgesehen von den sich aus oben Erwähntem ableitenden Vorteilen einer oralen Impfung führte RAETTIG in verschiedenen Arbeiten (129, 132) weitere Vorteile dieser Impfmethode an. Erstens wird die Impfung besonders in Katastrophenfällen empfohlen, da eine parenterale Impfung viel zu spät zum Einsatz

kommt, ihre Organisation zu aufwendig ist, da nur medizinisch vorgebildetes Personal die Impfung ausführen kann, und weil bei der parenteralen Impfung der Schutz erst 10 bis 14 Tage nach der Impfung einsetzt, im Gegensatz zu dem nach Stunden einsetzenden Infektionsschutz bei oraler Immunisierung. Zweitens hat die orale Methode eine größere Breitenwirkung, weil sie auch Erreger-unspezifisch wirkt (130). Drittens gibt es bei der oralen Impfung im Gegensatz zur s.c. keine Kontraindikationen und keine Provokationsgefahr, was RAETTIG in Versuchen nachwies (127). Daraus ergibt sich, daß Sanitätspersonal die orale Impfung übernehmen kann. Hierdurch ist ein schneller Einsatz der Impfungen möglich, und Ärzte können zu anderen Aufgaben herangezogen werden. Viertens ergibt sich ein weiterer Vorteil aus dieser Impftechnik, daß nämlich mehrere Antigene im oralen Impfstoff kombiniert werden können, ohne daß eine Verschlechterung der Verträglichkeit oder der Wirksamkeit daraus resultiert. Fünftens wird die orale Impfung besser von der Bevölkerung aufgenommen, was zu einem breiteren Infektionsschutz führt. Sechstens ist die Lagerungsfähigkeit der Tablettenimpfstoffe noch besser und technisch einfacher als die der flüssigen Injektionsimpfstoffe. Dieser Überlegung wegen nahm ich nun auch Versuche mit einer oralen Immunisierung bei der Ruhr an Mäusen vor, da die Maus als Modell für das Studium der menschlichen Dysenterie geeignet scheint, wie auch RAUSS und KÉTYI (138) es in letzter Zeit diskutierten. Ich erhoffte, gemäß alten Tierversuchen, durch eine orale Immunisierung einen besonders hohen Schutz zu erzielen, weil hierbei die besten Voraussetzungen zur Aktivierung der antibakteriellen und antitoxischen Kräfte im Digestionstrakt gegeben sind.

Ich wählte für die Messung des Impferfolges die Mortalität an den verschiedenen Tagen und die Endmortalität als verbindliche Aussage und nicht die Titer der Serumantikörper, weil, wie schon angedeutet, diese keine Relation zu dem Impfschutz zeigen, den eine orale Immunisierung hervorruft. Die guten Erfolge,

nämlich eine Mortalitätssenkung von 52,5 % der Kontrolltiere auf durchschnittlich 32,0 % bei den geimpften Tieren, sprechen für eine Bevorzugung des oralen Impfweges. Hierbei muß der Schutz auf einer allgemeinen Immunitätslage der Tiere beruhen, da die Impfung in unserem Falle ja gegenüber einer parenteralen Infektion schützt, was gemäß den oben angeführten Erkenntnissen des Herbesteffektes und des Kreislaufes der Antigene durchaus erklärbar ist.

Während die s. c. Impfung zu einer hochspezifischen Antikörperbildung führt, erzielt die orale Immunisierung zusätzlich eine lokale, zellständige Immunität unspezifischer Natur, wie in zahlreichen Versuchen bewiesen wurde. So berichtete zum Beispiel MRUGOWSKY (111), daß man durch eine orale Immunisierung gegen Typhus und Paratyphus das Ausschütten von Ruhragglutinen erreichen könnte, sofern die Zellen des Körpers vor nicht allzulanger Zeit die Bildung dieser Ruhrantikörper gelernt hätten.

SCHREIBER (142) wies nach, daß nach oraler Impfung mit einem aus den derzeit 6 häufigsten Dyspepsiecoli-Bakterienstämmen inaktivierten Impfstoff ein signifikanter Schutz bei Säuglingen und Kleinkindern auch gegenüber unspezifischen Durchfallerkrankungen, vornehmlich viraler Genese, auftrat.

Diese Tatsache, daß eine orale Immunisierung mit bakteriellen Antigenen nicht nur gegen Bakterieninfekte, sondern auch gegen virale Infektionen schützt, ist äußerst bemerkenswert im Hinblick auf zukünftige Impfungen, was wesentlich zu einer Reduzierung der Impfungen führen würde.

Ähnliche Ergebnisse erzielte RAETTIG (131), als er feststellte, daß nicht nur bakterielle Erkrankungen durch orale Verabreichung spezifischer und unspezifischer Impfstoffe gemildert oder verhindert werden können, sondern auch enterotrope Virusinfektionen. So schützt eine mit inaktivierten *S. typhi* murium-Bakterien vorgenommene orale Immunisierung gegenüber einer oralen Infektion mit virulenten Columbia SK-Viren, was wahrscheinlich über die Bildung des Interferons oder eines interferonähnlichen Stoffes geschieht.

In der ersten Versuchsanordnung benutzten wir als Impfstoff hitzeinaktivierte Flexner 2a-Bakterien, die einmal bei 60° C, das andere Mal bei 100° C abgetötet wurden. Aus den 6 Versuchen der ersten Versuchsanordnung könnte man schließen, daß der bei 60° C inaktivierte Impfstoff die größere Wirksamkeit hätte, wie die Abbildungen 3 und 4 beweisen. Im Gegensatz dazu stehen die Versuchsergebnisse des ersten Versuches (Abb. 5), bei dem die Überlegenheit des 100° C-Impfstoffes deutlich ersichtlich wird. Hierbei liegt die Endmortalität des 100° C-Impfstoffes 11 Tage post infectionem fast 10 % niedriger als die des 60° C-Impfstoffes.

Wir wählten fortan zur Inaktivierung 100° C und 5 Min., was bisher mehr auf langjähriger Erfahrung als auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und Beweisen beruhte, bis KORDES (91) in Versuchen an Mäusen mit hitzeinaktivierten *S. typhi murium*-Bakterien den Beweis der größeren immunisierenden Wirkung von Impfstoffen erbrachte, welche bei hoher Temperatur und kurzen Inaktivierungszeiten hergestellt werden.

Eine Erklärung wäre vielleicht die größere Schockwirkung, die durch 100° C als durch 60° C erreicht wird. Während bei 100° C die Bakterien nur abgetötet werden und das Antigen in seiner Antigenität nicht verändert wird, kann durch die lange Hitzeeinwirkung von 75 Minuten vielleicht die antikörperstimulierende Eigenschaft des Antigens zerstört werden.

Wie ich in der 2. Versuchsanordnung nachweisen konnte, läßt sich die Mortalität durch eine zweite Impfsreihe wesentlich senken. Während bei einer einmaligen Impfsreihe, das heißt zehnmal an 10 aufeinanderfolgenden Tagen oral impfen und nach einem Intervall von 10 Tagen i. p. mit virulenten Flexner 2a-Bakterien infizieren, ein wesentlicher Impfschutz nur in den ersten vier Tagen vorhanden ist, um dann langsam nachzulassen und am 12. bis 15. Tag sogar einen hohen Mortalitätsgipfel zu erreichen, vermag eine zweite orale Impfsreihe, die 5 Tage nach der Infektion an 5 aufeinanderfolgenden Tagen angesetzt wird,

schon vom 9. Tag an eine Mortalitätssenkung zu erzielen, die am 14. Tag eine Mortalitätssenkung von ca. 7 % gegenüber den einmal geimpften Tieren bewirkt.

Nun erhebt sich die Frage, ob eine andere Dosierung zu noch besseren Ergebnissen führt.

So ist es in der Geschichte der oralen Immunisierung und auch der Ruhrimpfung schon lange bekannt, daß zum Beispiel eine einmalige Dosis keine Wirkung hat, während mehrmalige Impfungen und mittlere Dosen zu guten Ergebnissen führten (40, 50-52, 98-100). Aber meines Wissens hat nur RAETTIG (134) umfangreiche Versuche, aber mit hitzeinaktivierten *S. typhi murium*-Bakterien, unternommen, die Frage der Dosierung zu klären. Danach ergab sich aus den Versuchen, daß die Verteilung der gesamten Antigenmenge auf 5 bis 10 täglich wiederholte Gaben am besten schützte. Eine weitere Verteilung des Impfstoffes auf noch mehr Einzelgaben verbessert den Erfolg nicht mehr, auch eine einmalige Impfung mit der Gesamtdosis ergab keinen signifikanten Schutz. Bei zehnmaliger oraler Impfung schützte auch noch eine Impfung mit einem Gesamtkeimgehalt von $2,5 \times 10^6$ Keimen. Diese Impfung schützte die Maus für mindestens 14 Tage nach der letzten Impfung.

Diese Ergebnisse lassen sich allerdings nicht ohne Einschränkung auf die Shigellen übertragen, da es sich einmal um eine zyklische Infektionskrankheit handelt, das andere Mal um eine rein lokale Erkrankung des Digestionstraktes. Hierbei spielen die lokalen Immunmechanismen die entscheidende Rolle, so daß durch eine häufigere lokale Stimulierung mit oral gegebenen Impfstoffen eine bessere Immunität erlangt werden könnte.

Zur Beantwortung der Frage, wieweit spezifische und unspezifische orale Impfstoffe die Mäuse vor einer i.p. Infektion schützen können, dienten meine letzten Versuche. Dabei verwandte ich zwei unspezifische Impfstoffe, einen aus E-Ruhr-Bakterien hergestellten Impfstoff und einen polyvalenten Behringimpfstoff sowie als spezifische Impfstoffe den hitzeinaktivierten Flexner-

2a-Impfstoff und virulenten Flexner 2a-Bakterien. Geimpft wurde nach der gleichen Methode wie in der ersten Versuchsanordnung.

Ich kam zu den gleichen Ergebnissen wie RAETTIG und Mitarbeiter (83), daß nämlich eine unspezifische orale Impfung gegenüber einer intraperitonealen Infektion nur gering wirkt, während bei der spezifischen Immunisierung ein verhältnismäßig hoher Schutz erreicht wird. Dabei wirkte bei den spezifischen Impfstoffen der mit lebenden Keimen noch um die Hälfte besser als die inaktivierten Bakterien. Dieses läßt sich so erklären, daß die virulenten Keime sich im Darm vermehren, dadurch die Antigenosis erhöht wird und so den Immunabwehrapparat des Darmes stärker und vor allen Dingen länger stimulieren als die inaktivierten Impfstoffe. Den gleichen Erfolg müßte man erzielen, wenn man fortlaufend mit täglich kleinen Antigenmengen des inaktivierten Impfstoffes, oral eingebracht, den Immunisierungsmechanismus in Gang hält. Versuche, die diese Überlegung untermauern sollten, schlugen bei mir leider fehl, da sich der Bakterienstamm bei der i.p. Infektion nicht mehr als pathogen für Mäuse erwies. Ich möchte auf dieses Phänomen nur kurz eingehen und erwähnen, daß solche Pathogenitätsänderungen in der kalten Jahreszeit, besonders bei den Erregern von Magen - Darmerkrankungen, lange bekannt sind.

RAETTIG und Mitarbeiter (83) konnten nun, wie oben angedeutet, mit enteritisserregenden Salmonellen nachweisen, daß eine unspezifische orale Impfung gegenüber einer i.p. Infektion nur dann wirksam wird, wenn zwischen dem Impfstoff und den Infektionskeimen O - Antigengemeinschaft besteht. Dagegen verhält es sich bei den Modellen mit natürlich, oraler Impfung anders. Hier schützte die orale, unspezifische Impfung fast so gut wie die spezifische und dieser Schutz war offenbar von der O - Antigenstruktur der beteiligten Keime unabhängig.

Daraus schlossen die Autoren, daß der Faktor, der den O - Antigen unabhängigen, unspezifischen Schutz nach oraler Infektion

vermittelt, in der Darmwand zu suchen ist und dieser Faktor bei der intraperitonealen Infektion umgangen wird.

Aus meinen Versuchen und den Versuchen anderer Autoren der letzten Zeit ist die Entwicklung eines oralen Impfstoffes für Menschen gegen Dysenterie nur zu begrüßen und alle Einwände gegen den oralen Weg der Immunisierung sind heute wissenschaftlich nicht mehr haltbar.

D: ZUSAMMENFASSUNG

In einer geschichtlich, chronologischen Übersicht wurden die Versuche und Ergebnisse zur oralen Ruhrschutzimpfung im 1. Teil meiner Arbeit beschrieben. Der 2. Teil war experimenteller Art. Weiße Mäuse wurden durch orale Immunisierung mit hitzeinaktivierten Shigellen, sowie mit virulenten Stämmen, gegenüber einer homologen, intra-peritonealen Infektion mit *Shigella flexneri* 2a geschützt. Als Parameter des Impferfolges wählte ich die Mortalität an den einzelnen Tagen, sowie die Endmortalität und die Verlängerung der Überlebenszeit.

In der ersten Versuchsanordnung mit insgesamt 858 Mäusen in 6 Einzelversuchen, vermochte die orale Impfung die Endmortalität der Mäuse, berechnet auf den 11. Tag post infektionem, von 52,51 % auf 32,0 % zu senken. Hierbei zeigte sich kein ausgeprägter Unterschied in der Wirksamkeit des 60° C und 100° C - Impfstoffes.

Die statistische Signifikanz der Ergebnisse lag mit der Echtheit der Differenz von 1,63 bei dem 100° C - Impfstoff und 1,78 bei dem 60° C - Impfstoff deutlich über 1. Besonders ausgeprägt ist der Schutz in den ersten 4 Tagen.

Die mittlere Überlebenszeit der geimpften Tiere konnte um mehr als einen Tag verlängert werden. Während sich dieser Wert bei den Kontrollen mit 5,2 Tagen ergab, erzielte ich durch die Impfung 6,9 Tage bei dem 60° C - Impfstoff und 6,6 Tage bei dem 100° C - Impfstoff.

Einen noch größeren Schutz gegenüber einer i.p. Infektion konnte ich durch eine zweite orale Impfsérie an 5 aufeinanderfolgenden Tagen erreichen, die am 5. Tag p.i. einsetzte. Die 4 Versuchsreihen mit insgesamt 505 Mäusen ließ ich über 17 Tage laufen. Danach ergab sich ein Impferfolg von 33,0 % Endmortalität gegenüber den mit einer Serie geimpften Tieren mit 66,3 %, wobei nicht nur der hohe Gipfel 24 Stunden nach der i.p. Infektion der Kontrollen wegfiel, sondern auch der hohe Mortalitätsgipfel, der am 14. Tag p.i. bei den einmal geimpften Tieren auftrat.

Im letzten Teil meiner Arbeit konnte ich den Unterschied der spezifischen und unspezifischen oralen Impfung gegenüber einer homologen intraperitonealen Infektion mit *Shigella Flexner* 2a-Bakterien aufweisen. Während die unspezifischen Impfstoffe, ein hitzeinaktivierter E-Ruhr-Stamm und ein polyvalenter Behringimpfstoff, nur geringen Schutz vor einer i.p. Infektion, verglichen mit den Kontrollen, gab, erreichten die spezifischen Impfstoffe, hitzeinaktivierte Flexner 2a-Bakterien und virulente Bakterien des gleichen Stammes, sehr gute Resultate. Dabei fiel besonders die hohe Schutzwirkung auf, die durch den virulente Bakterien enthaltenden Impfstoffe erreicht wurde. Hierbei wurde bei den beiden letzten Impfstoffen eine Endmortalität am 5. Tag p.i. gemessen, die 23,1 % bei dem hitzeinaktivierten Impfstoff und 11,23 % bei dem virulenten betrug.

Mit $E = 2,55$ und $3,46$ sind die Werte hoch - signifikant.

In der Diskussion wurden die Werte diskutiert und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen.

E: LITERATUR

- 1) AITOFF, M.,
DAUNAY, R.,
DEBAT, F.:
Vaccination par voie buccale de nouveau-
nés atteints d'entérite grave provoquée
par un bacille dysentérique
Presse méd. 1936, 880
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 123, 437, (1936)
- 2) AITOFF, M.,
DION, M.:
Vaccination de souris, de rats et de
lapins avec l'endotoxine (lysate) du
bacille dysentérique des nouveau-nés
C. R. Soc. Biol. Paris 128, 1108 (1938)
Zbl. ges. Hyg. 44, 281 (1939)
- 3) ALIVISATOS, G.P.:
Die perorale Immunisierung gegen Ruhr
Immunität, Allergie u. Infekt.-Kr. 2,
37 (1929/30)
- 4) ALIVISATOS, G.P.:
Heilungsversuche bei Ruhr mit Hilfe
eines per os gegebenen Schutzstoffes
Dtsch. med. Wschr. 1925, 1728
- 5) ALIVISATOS, G.P.
JOVANOVIĆ, M.:
Experimenteller Beitrag zur peroralen
Immunisierung des Kaninchens gegen
Ruhr
Zbl. f. Bakt. I. Orig. 98, 311 (1926)
- 6) ANGLADE:
Note concernant un essai de vaccination
locale de l'intestin contre la dysenterie,
d'après le procédé de Besredka
Compt. Rend. Soc. Biol. 90, 395 (1924)
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 78, 412 (1925)
Zbl. ges. Hyg. 8, 364 (1924)
- 7) ANTONOVSKY, A.:
Essai de vaccination antidysentérique
per os, d'après le procédé de Besredka
Compt. Rend. Soc. Biol. 90, 564 (1924)
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 78, 413 (1925)
Zbl. ges. Hyg. 9, 170 (1925)
- 8) D'AUNOY, R.:
Antibody production after intratracheal
injection of antigen
Journ. Infect. Dis. 30, 347 - 356 (1922)

- 9) BAERMANN, V.M.,
SLAVSKAJA, E.M.,
FRADKINA, R.V.: Enterale Immunisierung mit dem "vollen"
Bakterienantigen bei Dysenterie und Chole-
ra. (Experimentelles Material)
Z. Mikrobiol. Epidemiol. Immunbiol. 1/2,
44 - 50 (1946)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 146, 591 (1947/49)

- 10) BERSENIEFF, A.P.: Vaccination par voie buccale contre les
colites
C.R. Soc. Biol. Paris 98, 1179 (1928)
Zbl. ges. Hyg. 18, 863 (1929)

- 11) BESREDKA, A.: De la vaccination contre la dysenterie par
la voie buccale
C. R. Acad. Sci. Paris 167, 242 (1918)

- 12) - " - : Du mécanisme de l'infection dysentérique,
de la vaccination contre la dysenterie par
la voie buccale et de la nature de l'
immunité antidysentérique
Ann. Inst. Pasteur 33, 301 (1919)

- 13) - " - : Infection et immunisation par voie buccale
contre la dysenterie et les états typhoides
Bull. Inst. Pasteur 18, 121 (1920)

- 14) - " - : Immunité générale par immunisation
locale
Bull. Inst. Pasteur 20, 473 u. 513 (1922)
Zbl. ges. Hyg. 4, 474 (1923)

- 15) - " - : Vaccination par voie buccale
Journ. pharm. chim. 26, 187 (1922)
Zbl. ges. Hyg. 3, 543 (1923)

- 16) - " - : Quelques considérations sur le mécanisme
de l'immunité locale
Compt. rend. Soc. Biol. 89, 1156 (1923)
Zbl. ges. Hyg. 7, 497 (1924)

- 17) - " - : Die lokale Immunisierung. Spezifische
Verbände
Aus dem französischen übertragen von
G. Blumenthal
Leipzig 1926

- 18) BESREDKA, A.: Lokale Vakzination
Seuchenbekämpfung 3, 96 - 109 (1926)
- 19) -"- : L'immunisation locale et ses applications
pratiques
Presse méd. 1926, 1345
Zbl. ges. Hyg. 14, 553 (1927)
- 20) -"- : Du rôle sensibilisant de la bile au cours
de l'infection et de l'immunisation
Giorn. Batter. e Immunol. 1926, 161
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 85, 100 (1927)
- 21) -"- : Die klinische Anwendung der lokalen
Immunisierung mittels Vaccine und
Antivirus
Seuchenbekämpfung 4, 21 (1927)
Zbl. ges. Hyg. 15, 175 (1927)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 87, 342 (1927)
- 22) -"- : De la vaccination par voie buccale contre
la dysenterie, la fièvre typhoïde et le
choléra
Rev. hyg. et méd. prév. 49, 445 (1927)
Zbl. ges. Hyg. 15, 855 (1927)
- 23) -"- : Lokale Immunisierung durch Antivirus
Med. Welt 1928, 7
- 24) -"- : Etudes sur l'immunité dans les maladies
infectieuses
Paris: Masson et Cie. (1928)
Zbl. ges. Hyg. 18, 287 (1929)
- 25) -"- : Antivirusthérapie. Applications l'ophtal-
mologie, l'oto-rhino-laryngologie, la
stomatologie, l'entérologie, l'urologie,
la gynécologie et l'obstétrique, la derma-
tologie, la chirurgie, la médecine véteri-
naire, la serothérapie locale
Paris: Masson et Cie. (1930)
Zbl. ges. Hyg. 25, 567 (1931)

- 26) BESREDKA, A.: Antivirustherapie
Aus dem französischen ins Deutsche über-
setzt von Dr. med. S. Fischbein-Basseches
Jena: Gustav Fischer (1931)
- 27) "- : Immunité locale de l' intestin
Presse méd. 1936, 1497 - 1499
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 124, 392 (1937)
- 28) BLANC. G., Recherches expérimentales sur la vaccina-
 CAMINOPETROS, J.: tion antidysentérique chez l'homme
Compt. rend. Acad. Sci. 185, 1625 (1927)
Zbl. ges. Hyg. 17, 220 (1928)
- 29) "- : Contribution à l'étude expérimentale de
la vaccination antidysentérique appliquée
à l'homme par voie buccale et par voie
souscutanée. La vaccination par bacilles
vivants
Rev. d'hyg. et méd. prév. 50, 321 (1928)
Zbl. ges. Hyg. 18, 541 (1929)
Arch. Inst. Pasteur Hellénique 2, 55 - 106
(1928)
Zbl. Bakt. I. Abt. Ref. 99, 277 (1930)
- 30) CALMETTE, A.: Les vaccinations microbiennes par voie
buccale
Ann. Inst. Pasteur 37, 900 (1923)
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 76, 291 (1924)
- 31) CANEIRO DE Über die Endemie der Dysenterie in der
 MENDONÇA, F.: Irrenanstalt in Rio de Janeiro
Dtsch. med. Wschr. 1934, I., 794
Zbl. ges. Hyg. 32, 367 (1934)
- 32) CERRUTI, C.F., Experiences de vaccinations antidysenté-
 DI AICHELBURG, U.: rique par voie buccale chez les lapins
Boll. Soc. Int. Micr. Sez. Ital. 8, 263 (1936)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 127, 37 (1937)

- 33) CHVOSTEK, F.: Zur Frage der Immunisierung per os
Wien. klin. Wschr. 1908, 453 - 457
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 42, 420 (1909)
- 34) COMBIESCO, D.,
MAGHERU, A.,
CALALB, G.: Vaccination préventive contre la dysenterie,
par la voie digestive, chez le lapin
C. R. Soc. Biol. Paris 88, 904 (1923)
Zbl. ges. Hyg. 5, 251 (1924)
- 35) COMBIESCO, D.,
BRAUNER: Recherches sur le mécanisme de la
vaccination par voie buccale contre la
dysenterie chez le lapin
C. R. Soc. Biol. Paris 97, 1004 - 1007 (1927)
Zbl. ges. Hyg. 16, 825 (1928)
- 36) COOPER, M. L.,
KELLER, H. M.: Immunization of mice with dysentery
antigen administered by gavage and by
voluntary drinking
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 64,
422 - 425 (1947)
- 37) -" : Studies in dysentery vaccination.
V. Immunization of mice with vaccine of
Shigella sonnei administered by gavage
Journ. Immunol. 60, 177 - 180 (1948)
- 38) COSTA, S.,
BOYER, L.,
VAN DEINSE, F.: Vaccination antidysentérique (bacille de
flexner) collective, par la voie digestive
Compt. rend. Soc. Biol. 93, 122 (1925)
Zbl. ges. Hyg. 11, 825 (1926)
- 39) DOLMANN, C. E.: Orale Immunization
Amer. Journ. Med. Sci. 215, 327 (1948)
- 40) DOPTER, CH., Vaccination préventive contre la Dysen-
terie bacillaire (Ses bases expérimentales)
Ann. l' Inst. Pasteur 23, 677 (1909)
- 41) DUMAS, I.: Prophylaxie de la dysenterie bacillaire
Modes de vaccination préventive
Rev. d'hyg. 44, 1059 (1922)
Zbl. ges. Hyg. 4, 130 (1923)

- 42) DUMAS, I.,
COMBIESCO, D.:
L' intoxication dysentérique du lapin et
l' intoxication cholérique du cobaye par
ingestion de toxine dysentérique et cholé-
rique solubles
C. R. Acad. Sci. Paris 175, 652 (1922)
Zbl. ges. Hyg. 3, 309 (1923)
- 43) EGUCHI, I.:
Efficacité du bilivaccin dans la prophylaxie
de la dysenterie et de l' ekiri
Office internat. Hyg. publ. 24, 297 (1932)
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 107, 499 (1932)
- 44) ENLOWS, E.M.A.:
Vaccination by mouth against bacillary
dysentery
Publ. Hlth. Rep. 40, 639 (1925)
Zbl. ges. Hyg. 11, 271 (1926)
- 45) FEIERSTEIN, S.,
BELOGLASOWA, L.:
Wirksamkeit der Vaccinierung gegen Ruhr
im frühen Kindesalter nach den Angaben
der Kinderambulanzen der Moskauer Eisen-
bahnen (Russian text)
Z. Mikrobiol. No. 7, 67 (1940)
Zbl. ges. Hyg. 48, 28 (1941)
- 46) FLOCH, H.:
La dysenterie bacillaire à Cayenne
Bull. Soc. Path. exot. Paris 33, 175 (1940)
Zbl. ges. Hyg. 47, 32 (1941)
- 47) FORMAL, S.B.,
LA BREC, E.H.,
SCHNEIDER, H.,
MAGNANI, T.:
Epithelial cell penetration as an essential
step in the pathogenesis of bacillary dysen-
tery
Journ. Bac. 88, 1503 - 1518 (1964)
- 48) FORMAL, S.B.,
LA BREC, E.H.,
PALMER, A.,
FALKOWS,
KENT, T.H.:
Abortive intestinal infections with an
Escherichia coli-Shigella flexneri hybrid
strain
Journ. Bac. 89, 1374 - 1382 (1965)
- 49) -" - :
Protection of Monkeys against experimen-
tal Shigellosis with attenuated vaccines
Journ. Bac. 90, 63 (1965)

- 50) FRÄNKEL, E. : Über den gegenwärtigen Stand der peroralen Immunisierungsmethoden
Med. Klinik 1927, 157
- 51) "- : Experimentelle Untersuchungen zur Frage der peroralen Immunisierung bei Typhus, Paratyphus und Ruhr
Dtsch. med. Wschr. 1928 1874
- 52) "- : Versuche zur Frage der peroralen Immunisierung. II. Mitt. Perorale Immunisierung bei der Maus gegen Shiga Ruhr
Zschr. f. Immunforschung 59, 416 (1928)
Zbl. ges. Hyg. 20, 373 (1929)
- 53) FULTON, M. N.,
 BERRY, G. P. : Agglutination reactions in rabbits following oral vaccination with Bac. dysenteriae
Amer. Journ. Dis. Childr. 33, 714 (1927)
Zbl. ges. Hyg. 16, 121 (1928)
- 54) GABRITSCHESKI : Über die Frage der Vaccination (Immunisation) der Tiere und des Menschen durch den Digestionstraktus gegen Cholera, Abdominaltyphus und Dysenterie
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 36, 24 (1905)
- 55) "- : Sitzung vom 4. Dezember 1904 der Sektion für Bakteriologie der Kaiserlichen Gesellschaft für Naturkunde, Ethnologie und Anthropologie in Moskau
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 36, 466 (1905)
- 56) GANZ, PETAR. O. : Eine neue Immunisierungsmethode gegen Typhus, Dysenterie und Cholera (Serbian-croatian text)
Lyečnicki vjesnik Jg. 45, 72 (1923)
Zbl. ges. Hyg. 4, 406 (1923)
- 57) GAUTHIER, A. : Essais de vaccination et de vaccinothérapie par la voie buccale contre la dysenterie bacillaire
Rev. d'hyg. 46, 323 - 335 (1924)
Bull. Acad. med. 91, 72 (1924)
Zbl. ges. Hyg. 9, 170 (1925)

- 58) GEKKER, B.D.: Die Benutzung eines gelösten Antigens der Dysenteriebakterien zur enteralen Immunisierung
Z. Mikrobiol., Epid. u. Immunobiol. 4, 30 (1954)
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 157, 237 (1955)
- 59) GINSBURG-KALININA, C.I., Die Bildung postvazinaler Immunität gegen Dysenterie
SURNINA, T.I.,
WAKARINA, JE, F.: J. Mikrobiol. Epidemiol. u. Immunbiol. 11, 143 - 148 (1962)
- 60) GIRARD, G.: Etiologie et prophylaxie des affections dysentériques
Presse méd. 1933, 549
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 110, 469 (1933)
- 61) GLUCHOV, K.: Versuch einer Vaccintherapie der bacillären Ruhr
Profilaktionskaja medicina 1925, 31
(russisch)
Zbl. ges. Hyg. 11, 826 (1926)
- 62) "- : Enterale Immunisierung gegen Dysenterie mit Hilfe eines Formolimpfstoffes
Hygiena i. Epidemiologia 1927, 2
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 90, 565 (1928)
- 63) GORDON, R.S., Field trial of Shigella flexneri III vaccine.
BENNETT, I.L. JR., III Coproantibody studies
BARNES, L.A.: Journ. Infect. Dis. 86, 197 - 201 (1950)
- 64) GRENAUS, G., Über kombinierte Immunisierung gegen
LOBUSHKOV, P., Dysenterie mit Phagen und Tabletten
KATZENELSON, S.: (Russian text)
Z. Mikrobiol. 20, 24 (1938)
Zbl. ges. Hyg. 43, 191 (1939)
- 65) GRILLO, J.: Experimentelle Untersuchungen über die Schutzimpfung gegen Shiga-Ruhr, Aussprache zum Referat auf der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft, Sitzung vom 18. März 1935
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 118, 41 (1935)

- 66) V. GUTFELD, F.: Lokale Immunisierung und lokale Immunität
Z. ärztl. Fortb. 1927, 251
- 67) GUTHOF, O.: Die Behandlung der Ruhr bei der Truppe mit Bakterionphagen
Dtsch. med. Wschr. 1941, 375 - 376
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 141, 86 (1942)
- 68) HERBST, G.: Das Lymphgefäßsystem und seine Verrichtungen
Göttingen 1844
- 69) HIDA, O.,
TOYODA, H.: Aktive Immunisierung per os
Saikingaku-Zasshi 1907, No. 138
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 42, 418 (1909)
- 70) HOSHI, N.: Local immunization in rabbits by oral methods
Journ. of oriental med. 7, 83 (1927)
Zbl. ges. Hyg. 16, 642 (1928)
- 71) -"- : Local immunization in rabbits by oral methods. (II. report)
Journ. of oriental med. 11, 107 - 110 (1929)
Zbl. ges. Hyg. 22, 45 (1930)
- 72) -"- : The oral immunization by powdered Bacillus dysenteriae (Japanese text)
Orient. Journ. Dis. Infants 11, No. 3 engl. Zusammenfassung 39 (1932)
Zbl. ges. Hyg. 29, 114 (1933)
- 73) HÜTTIG, M.: Tierversuche zur Schutzimpfung durch Fütterung gegen echte Ruhr und zum Nachweis der sogenannten Enterotropie von Darminfektionserregern und -giften
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 119, 133 - 141 (1930)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 101, 396 (1931)

- 74) HURI, M.: L'antivirusthérapie locale suivant la méthode de Besredka dans le traitement des infections intestinales aiguës et chroniques
C. R. Soc. Biol. Paris 113, 575 - 577 (1933)
Presse méd. 1933, 976
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 112, 129 (1934)
- 75) IGUCHI, J.,
OHSTUBO, I.,
EGUCHI, C.: Prophylaxie de la dysenterie au moyen de l'immunisation par voie buccale
Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. 25, 639 - 645 (1933)
Zbl. ges. Hyg. 30, 273 (1934)
- 76) IGUCHI, J.,
OHSTUBO, I.,
SUGINO, T.,
KANNO, J.: Prophylaxis of dysenterie by per os immunization
Kitasato Arch. o exper. Med. 9, 218 - 223 (1932)
Zbl. ges. Hyg. 28, 623 (1933)
- 77) JAUSION, H.,
SOLEIL, A.: L'immunothérapie par les filtrats Anti-virus et bactériophage
Arch. Méd. mil. 97, 225 (1932)
Zbl. ges. Hyg. 28, 746 (1933)
- 78) KANAI, S.: Dysentery immunization in rabbits by the oral and subcutaneous methods
Brit. J. of exp. path. 2, 256 - 265 (1921)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 74, 459 (1923)
- 79) "- : Further experimental studies on immunisation against B. dysenteriae (Shiga) and its toxins
Brit. Journ. exper. Path. 3, 158 (1922)
Zbl. ges. Hyg. 3, 309 (1923)
- 80) "- : Dysentery immunization in rabbits by the oral method
Far Eastern Ass. Trop. Med. Trans.
5 th Bienn. Congr. Singapore 1923, 524

- 81) KASAI, N.,
NAKAMIZO,
TAKAHASHI, R.:
Studies on mucus antibody of bacillary dysentery. II. Reconfirmation of the reciprocal relation between excretion of Shigella organism and mucus and serum antibodies
Jap. Journ. Exper. Med. 26, 9 - 23 (1956)
Exc. Med. IV 10, 633 (1957)
- 82) KASAI, N.
TADOKORO, I.:
Studies on mucus antibody of bacillary dysentery. III. The excretion of mucus antibody in normal human volunteers and mice immunized with chrome vaccine
Jap. Journ. exper. med. 27, 117 - 129 (1957)
- 83) KINNE-SAFFRAN, E.,
KURSCHILGEN, E. M.,
MARQUARDSEN, A.,
RAETTIG, H.:
Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 9. Mitteilung
Tierversuche zur Schutzimpfung gegen Infektion durch Enteritis-erregende Salmonellen
Zbl. f. Bakt. I. Orig. 208, 37 - 58 (1968)
- 84) KLOSE, F.,
PRIGGE, R.,
SCHRÖDER, W.:
Klinische Untersuchungen über aktive Ruhr-Schutzimpfung
Klin. Wschr. 1943, 689 - 692
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 145, 70 (1945)
- 85) KLÜCHIN, S.,
WIGODTSCHIKOFF, G.:
Weitere experimentelle Untersuchungen über die Enterovaccination gegen Cholera, Typhus abdominalis und Dysenterie
Z. Immun.-Forsch. 42, 98 (1925)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 80, 344 (1925/26)
- 86) KLUKHINE, S.
WIGODTSCHIKOFF, G.:
La technique de la vaccination per os (Russian text)
Journ. Biol. et Méd. expérim. 1 (1926)
Zitierend in Besredka, Antivierustherapie, Jena (1931)
- 87) KLUKHINE, E.:
De l'immunité locale et de son mécanisme
Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 96, 35 (1927)
Zbl. ges. Hyg. 15, 456 (1927)

- 88) KOBAYASHI, R.,
OHKUBO, H.,
OHNO, J.,
IDE, M.,
NAKAMURA, B.,
MACHIDA, SH.,
KOBAYASHI, E.,
MATSUMOTO, I.,
MATSUYAMA, S.:
Studies on Bacillus dysenteriae Kruse-
Sonne (Bacillus paradysenteriae, Mita)
with special references to the original
and variation types, their pathogenicity,
epidemiology, and prophylactic inoculation
experiments
Kitasato Arch. of. exper. Med. 8, 99 - 173
(1931)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 104, 404 (1931)
- 89) KOLLE, W.:
Aktive Immunisierung und Schutzimpfung
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 104, 90 u.
180 (1927)
Zbl. ges. Hyg. 16, 753 (1928)
- 90) KOLLER, S.:
Graphische Tafeln z. Beurteilung stati-
stischer Zahlen
Dresden, Leißzig 1940
- 91) KORDES, B.:
Orale Immunisierung von Mäusen mit
Impfstoffen aus physikalisch inaktivierten
S. typhi murium Bakt.
Inaug. Diss. FU Berlin (in Vorbereitung)
- 92) KORTSCHAK-
TSCHEPURKOWSKAJA, N.,
WOLKOWA, N.:
Bakteriolysine und Agglutinine im Menschen-
blut nach Vaccinierung mit Dysenterie-
vaccine in Tablettenform (russian text)
Z. Mikrobiol. 15, 232 - 238 dtsh. Zusam-
menfassung 238 (1935)
Zbl. ges. Hyg. 36, 468 (1936)
- 93) KURIMOTO, U.:
Study on the method of examination of
oral vaccine constituents
Jap. J. exper. Med. 13, 243 (1935)
Zbl. ges. Hyg. 34, 604 (1935)
- 94) LANTIN, P. T.:
Analysis of ninehundred and eighteen cases
of bacillary dysentery treated with specific
serum
Amer. Journ. med. Sci. 180, 635 - 650
(1930)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 103, 313 (1931)

- 95) LA TERZA, E. : A proposito di un episodio epidemico di dissenteria bacillare al Varignano (Luglio 1937)
Ann. med. nav. e colon. 44, 5 (1938)
Zbl. ges. Hyg. 41, 551 (1938)
- 96) LESBRE, PH.,
VERDEAU, A. : Essai d'immunisation expérimentale par voie buccale contre la dysenterie à bacilles de Shiga
Compt. rend. Soc. Biol. 91, 883 (1924)
Zbl. ges. Hyg. 10, 316 (1925)
- 97) -" : Quelques particularités de l'anatoxine dysentérique
C. R. Soc. Biol. Paris 92, 165 - 167 (1925)
Zbl. ges. Hyg. 11, 271 (1926)
- 98) LESBRE, PH. : Bactériophage et anatoxine dans la vaccination antidysentérique par voie buccale
Compt. rend. Soc. Biol. 93, 614 (1925)
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 81, 178 (1926)
Zbl. ges. Hyg. 11, 826 (1926)
- 99) -" : Immunisation expérimentale par anatoxines et contre le bacille de Shiga
Compt. rend. Soc. Biol. 93, 612 (1925)
Zbl. ges. Hyg. 11, 826 (1926)
- 100) -" : Immunisation expérimentale par la voie digestive contre les virus entérotropes
Rev. de path. comp. et d'hyg. gén. 27, 758 (1927)
Z. Immun.-Forsch. 59, 417 (1928)
- 101) LENTZ, O.,
PRIGGE, R. : Dysenterie
Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen, 3., erweiterte Aufl. hrsg. von W. Kolle, R. Kraus, u. P. Ulenhuth, III/2 1377 - 1584,
Gustav Fischer, Jena u. Urban u. Schwarzenberg, Berlin u. Wien (1931)

- 102) LÜDKE, H.: Untersuchungen über die bacilläre Dysenterie III. Über Agglutination und spezifische Niederschläge bei der bacillären Ruhr
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 40, 290 (1906)
- 103) MAITRA, BASU: A trial of oral vaccination against bacillary dysentery in Indian jails
Indian med. gaz. 61, 335 - 336 (1926)
Zbl. ges. Hyg. 13, 893 (1927)
- 104) MARREY, P., VAZ, E.: Immunizção "per os". Estudo sobre as diferenças de poder antigenico e immunizante de 4 amostras de B. Shiga.
Mém. do Inst. de Butantan 3, 77 (1926)
Zbl. ges. Hyg. 15, 350 (1927)
- 105) METSCHNIKOFF, E.: Etudes sur l'immunité (4 memoire)
L'immunité des Cobayes vaccines contre le Vibrio Metschnikowi
Ann. Inst. Pasteur 5, 465 (1891)
L'immunité dans les malaches infectieuses Paris (1901)
- 106) MEVES, Aufnahme und Verteilung von radioaktiviertem Antigen von S. typhi murium in der Maus bei oraler, rektaler und subcutaner Anwendung
Inaug. Diss. Berlin (1966)
- 107) MISTCHENKO, O.S.: Der Effekt der Schutzimpfung per os gegen Dysenterie bei Kindern (Russian text)
Pediatri. No. 1, 97 (1938)
Zbl. ges. Hyg. 42, 328 (1938)
- 108) MIZUTANI, A.: Experimental studies on the (per anal) immunization by bacterial vaccines (typhus-dysentery group)
Acta dermat. (Kyoto) 27, 15 - 46 (1936)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 123, 423 (1936)
- 109) MONTEL, L.R.: Une nouvelle méthode d'administration du sérum antidysentérique
Presse méd. 1927, 874

- 110) MONTEL, L. R. : Administration du sérum antidysentérique per os et en lavements dans le traitement de la dysenterie bacillaire
Bull. Soc. Pathol. Exot. 21, 16 (1928)
Zbl. ges. Hyg. 17, 586 (1928)
- 111) MRUGOWSKY, I. : Zur Frage der zellulären Immunität beim Menschen nach per os Immunisierung 1942
Zschr. f. Immunforschung 102, 153 (1943)
- 112) MURASHIMA, T. : Sur la vaccination orale contre la dysenterie et l' "Yekiri"
Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. 27, 313 (1935)
Zbl. ges. Hyg. 34, 130 (1935)
- 113) NICOLLE, CH.,
CONSEIL, E. : Vaccinations péventives par voie digestive chez l' homme dans la dysenterie bacillaire et la fièvre mediterranea néenne
Ann. Inst. Pasteur 36, 579 - 613 (1922)
Ann. Inst. Pasteur de Tunis 12, 67 (1923)
Zbl. Bakt. I. Abt. Ref. 77, 509 (1924)
- 114) OTTEN, L.,
KIRSCHNER, L. : Oral vaccination against bacillary dysentery
Transact. of the 6. congr. of the Eastern assoc. of trop. med. Tokio (1925)
2, 423 - 438 (1926)
Zbl. ges. Hyg. 15, 855 (1927)
- 115) PASCAL, C. : Vaccination antidysentérique par voie buccale
C. R. Soc. Biol. Paris 91, 874 - 876 (1924)
Zbl. ges. Hyg. 10, 662 (1925)
- 116) PETERSON, W.S.,
ALISSOFF, P.A.,
WEDENJAPIN, S.A. : Über enterale Immunisierung gegen infektiöse Darmerkrankungen mit einer Pentavaccine (Dysenterie Shiga, Flexner, Y, Proteus vulgaris und B. coli)
Wratschebnoje Delo 1924, No. 20/23
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 79, 224 (1925)

- 117) POWELL, H.M.,
JAMIESON, W.A. : Oral immunity tests of dysentery antigen
in white mice
Journ. Bact. 54, 371 - 373 (1947)
- 118) POWELL, L. : Du mécanisme de la vaccination anti-
dysentérique par voie buccale
Compt. rend. Soc. Biol. 98, 350 (1928)
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 90, 564 (1928)
- 119) PRIGGE, R. : Fortschritte auf dem Gebiet der aktiven
Schutzimpfung
Dtsch. med. Wschr. 1939, 56 - 58
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 133, 197 (1939)
- 120) "- : Bakteriologie, Immunologie und Epide-
miologie der Bazillenruhr
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 144, 4 - 22
(1939)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 136, 1 (1940)
- 121) "- : Heil- und Schutzimpfung bei Bazillenruhr
Dtsch. med. Wschr. 1940, 488 - 492
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 138, 100 (1940)
- 122) "- : Impfschutz gegen Bazillenruhr
Münchener med. Wschr. 1940, I. 503
Zbl. ges. Hyg. 47, 152 (1941)
- 123) "- : Aktive Schutzimpfung gegen Bacillen-
dysenterie
Med. Welt Berlin 1942, 1199 - 1203
Zbl. ges. Hyg. 51, 453 (1943)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 143, 251 (1943)
- 124) PUGNANI, E. : Ricerche sperimentali sulla vaccinazione
antidissenterica parvia orale
Giorn. Batter. 26, 415 - 436 (1941)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 141, 84 (1942)
- 125) RADOYTCHITCH, M.M. : Nos expériences de vaccination per os
des soldats de l'armée Yougoslave contre
la dysenterie suivant la méthode de
Besredka
Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. 27,
2180 (1935)
Zbl. ges. Hyg. 36, 272 (1936)

- 126) RAETTIG, H.: Erfahrungen und vergleichende Betrachtungen über die Erfolge der parenteralen und peroralen Typhusschutzimpfung
Zsch. f. Immunforschung 108, 165 (1950)
Typhusimmunität und Schutzimpfungen
Jena 1952
- 127) -"- : Provokation einer Infektion durch Schutzimpfung. 8. Mitteilung
Vermeidung der Provokation durch lokale Anwendung des Antigens
Zbl. f. Bakt. I. Orig. 187, 366 (1962)
- 128) -"- : Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse auf dem Gebiete der Schutzimpfungen
Referat auf dem 10. Wissenschaftlichen Kongreß des Bundes der Deutschen Medizinalbeamten am 9.6.60 in Garmisch-Partenkirchen
Der öffentlichen Gesundheitsdienst
22, 259 (1960)
- 129) -"- : Die Wirksamkeit der oralen Immunisierung gegen Typhus und Paratyphus
Die gelben Hefte der Behringwerke
8, 279 (1964)
- 130) -"- : Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen
2. Mitteilung
Experimente zur unspezifischen Schutzimpfung bei der Enteritis-Infektion der Maus
Zbl. f. Bakt. I. Orig. 197, 368 - 388 (1965)
- 131) -"- : Neue Modellversuche zur Infektabwehr des Darms
Vortrag auf der 30. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, München 9.4.1965
Zbl. f. Bakt. I. Orig. 198, 206 (1965)

- 132) RAETTING, H. : Gedanken zu Schutzimpfungen im Katastrophenfalle
Wien med. Wschr. 115, 235 (1965)
Öffentl. Gesundheitsdienst 27, 131 (1965)
- 133) "- : Weitere Versuche zur oralen Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen
149. Coll. d. Paul-Ehrlich-Inst.
Frankfurt/M. am 17.11.1965
Arzneimittel-Forschung 16, 97 (1966)
- 134) "- : Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen
3. Mitteilung
Dosierung und Impfrhythmus bei der spezifischen Impfung der Maus gegen Salmonellen-Enteritis
Zbl. f. Bakt. I. Orig. 203, 478 - 491 (1967)
- 135) "- : Referat vom Internationalen Symposium über Oralimpfstoffe gegen Enterobacteriaceae-Infektionen
Wernigerode, 24.-27.11.68 im Inst. f. exp. Epidemiologie (Leitung: Doz. Dr. H. Rische)
- 136) RAUSS, K.,
KÉTYI, I. : Serum- und coproantibodies in mice, immunized perorally with *Shigella flexneri*
Zschr. Immun. Forsch. 127, 37 - 50 (1964)
- 137) RAUSS, K.,
KÉTYI, I.,
ANGYAL : Experimental Shigellosis in mice
Path. et Microbiol. Basel
29, 95 - 110 (1966)
- 138) RAUSS, K.,
KÉTYI, I. : Immunological studies on Shigellosis by the mouse model technique
Act. microbiol. Acad. 12, 377 (1966)
12, 387 (1966)

- 139) ROSSETINI, S. M. O.,
LEVANON, Y.,
RAETTIG, H.:
Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen
7. Mitteilung
Nachweis von Reaginen im Serum und in Dünndarmzellen oral geimpfter Laboratoriumstiere
Zbl. f. Bakt. I. Orig. 208, 16 - 26 (1968)
- 140) RUTSCHKO, I. E.,
BORISSOV, S.:
Immunisierung gegen Dysenterie mit Bakteriophagolysat von Dysenteriebacillen (Ukrain, text)
Z. Mikrobiol. 3, 3 (1936)
Zbl. ges. Hyg. 40, 344 (1938)
- 141) SALVIOLI, G.:
Tentativi de vaccino-terapia orale nella dissenteria bacillare
Pediatrics 36, 802 (1928)
Zbl. ges. Hyg. 18, 863 (1929)
- 142) SCHREIBER, K. A.:
Ein Feldversuch zur oralen Impfung mit inaktivierten Dyspepsie-Colibakterien im Säuglings- und Kleinkindalter
Inaug. Diss. FU - Berlin (1968)
- 143) SCHOER, W.:
Zur Frage der aktiven Ruhrschutzipfung
Klin. Wschr. 1948, 695
- 144) SCHULTZ, V.,
FELDSTEIN, R.,
TOPOLIANSKAYA, S.,
MEYERSON, G.,
DASHKO, U.,
MESHKOVSKAY, L.:
Vergleich der Wirksamkeit einer Immunisierung von Kindern gegen Dysenterie mit Enterovaccine nach Besredka und mit Bakteriophagenvaccine
Mikrobiol. Z. 6, 225 - 242 (1939)
Zbl. ges. Hyg. 46, 402 (1940)
- 145) SHIGA, K.:
Über die aktive Immunisierung per os
Saikingaku-Zassi 139, (1908)
Zbl. Bakt. I. Abt. Ref. 42, 419 (1909)
- 146) SIMONETTI, F.:
Su di unvaccino antidissenterico formulato Polioliin, Sez. prat. 9, 410 (1928)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 90, 565 (1928)

- 147) SIMONETTI, F.:
Sopra un vaccino antidissenterico formato Ricerche sperimentali
Ig. moderna 21, 74 (1928)
Zbl. ges. Hyg. 18, 261 (1929)
- 148) SOBERNHEIM, G.:
Gewebeimmunität und humorale Immunität
Schweiz. med. Wochenschr. 1926, 588
- 149) TANABE, B.:
Oral immunization against bacillary dysentery in the Japanese
Trans. Far East Assoc. trop. Med. 2, 17 - 28 (1932)
Zbl. ges. Hyg. 29, 368 (1933)
- 150) TCHERNOZOUBOV, N.:
Sur l'immunisation active contre le typhus et la dysenterie, en particulier au moyen de la vaccination per os suivant la méthode de Besredka
Bull. mens. Off. internat. Hyg. publ. 27, 2158 (1935)
Zbl. ges. Hyg. 36, 266 (1936)
- 151) TIRAFERRI, E.:
Intorno alla vaccinazione antidissenterica per via orale
Boll. Soc. Int. Micr. Sez. Ital. 13, 47 - 49 (1941)
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. 141, 85 (1942)
- 152) TOYODA, T.,
FUTAKI, Y.:
De la vaccination contre la dysenterie et la fièvre typhoïde, par le procédé de Besredka
C. R. Soc. Biol. Paris 110, 176 - 177 (1932)
Zbl. ges. Hyg. 28, 127 (1933)
- 153) TSURUMI, M.:
Prophylaxie de la dysenterie au moyen de l'immunisation par voie buccale
Off. Intern. d'hygiène publ. 1933, 639
Zbl. f. Bakt. I. Ref. 112, 121 (1934)
- 154) VOLKHEIMER, G.:
Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für großkorpuskuläre Elemente (Herbsteffekt)
Zschr. f. Gastroenterologie 2, 57 (1964)

155) VOLKHEIMER, G.:

Zur Pathophysiologie der Dünndarmper-
sorption - das Phänomen der Persorption
Aktuelle Kongreßberichte 2, 17
Ärztlicher Fortbildungskursus, Bad
Kissingen 1967, 61

Herrn Prof. Dr. med. II. Raettig möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Möglichkeit der tierexperimentellen Untersuchungen an der Abteilung für Bakteriologie und Seuchenlehre des Robert Koch Institutes ganz aufrichtig danken.

Mein weiterer Dank gilt den Behringwerken, Marburg, für die Bereitstellung des polyvalenten Ruhrimpfstoffes.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei allen medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung am Robert Koch Institut für ihre Mitarbeit und Hilfe bedanken.

Lebenslauf

Am 15.11.1941 wurde ich als Sohn des Exportkaufmanns Kurt Mamsch und seiner Ehefrau Irene geb. Hoffmann in Berlin-Charlottenburg geboren.

Nach sechsjähriger Grundschulzeit besuchte ich die Waldoberschule in Berlin-Charlottenburg, wo ich im Frühjahr 1962 die Reifeprüfung bestand. Als kaufmännischer Lehrling war ich ein halbes Jahr bei der Schering AG-Berlin beschäftigt. Im Herbst 1962 verließ ich die Firma auf eigenen Wunsch, um das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin zu beginnen.

Im 12. Semester Humanmedizin legte ich das Staatsexamen an der Freien Universität am 19.9.1968 ab.

Als Medizinalassistent arbeitete ich seit November 1968 bis Ende Februar 1969 im Robert Koch Institut des Bundesgesundheitsamtes.

Ab 1.3.1969 bin ich auf der 2. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Hohengatow tätig.

Druck: A. Wasmund - Bothmann/Höpfner, Arbeitsgemeinschaft
5 Köln-Sülz Zölpicher Straße 220, Ruf 444152
Zweigstellen: 51 Aachen Friesenstraße 19 Ruf 29516
75 Karlsruhe Waldhornstraße 19 Ruf 691452

